

Contribution à l'étude de l'Immunité Antituberculeuse



THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

LE 16 MARS 1939

Par

Edmond BANOUN

Pharmacien

Ex-Préparateur délégué de Microbiologie à la Faculté

Prix de Bactériologie 1937

(Prix Coulouma)

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION : PHARMACIE)

*Examineurs
de la Thèse*

MM. HOLLANDE, Professeur, *Président.*

ASTRUC, Professeur, *Doyen*

MOUSSERON, Professeur.

Assesseurs.

IMPRIMERIE A. E. MACABET FRÈRES

VAISON-LA-ROMAINE (Vaucluse)

1939

Contribution à l'étude
de
l'Immunité Antituberculeuse

Contribution à l'étude de l'Immunité Antituberculeuse



THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

LE MARS 1939

Par

Edmond BANOUN

Pharmacien

Ex-Préparateur délégué de Microbiologie à la Faculté

Prix de Bactériologie 1937

(Prix Coulouma)

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION : PHARMACIE)

<i>Examineurs de la Thèse</i>	{	MM. HOLLANDE, Professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		ASTRUC, Professeur, Doyen		
		MOUSSERON, Professeur.		

IMPRIMERIE A. E. MACABET FRÈRES

VAISON-LA-ROMAINE (Vaucluse)

1939

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.

A. ASTRUC (O. *, I. P.)	Doyen.
A. FAUCON (O. *, I. P. , C. ✕, G. O. ✕)	Assesseur.
LEBLAYE (I. P.)	Secrétaire.

PROFESSEURS

MM.

A. ASTRUC (O. *, I. P.)	Pharmacie galénique et industrielle.
C. HOLLANDE (I. P.)	Zoologie et microbiologie.
A. JUILLET (I. P.)	Botanique et matière médicale.
A. FAUCON (O. *, I. P. , C. ✕, G. O. ✕)	Pharmacie chimique.
E. CANALS (I. P.)	Physique.
M. MOUSSERON (A.)	Chimie organique.
P. JAULMES	Analyse et Toxicologie.
R. DOLIQUE (A.), ch. du Cours	Chimie minérale.

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (*, I., P.)

PROFESSEUR HONORAIRE

M. F. JADIN (O. *, I., P.)

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.

A. ASTRUC (O. *, I. P.)	Hydrologie.
A. JUILLET (I. P.)	Botanique.
A. FAUCON (O. *, I. P. , C. ✕, G. O. ✕)	Fonctions en chimie organique.
M. MOUSSERON (A.)	Chimie biologique.
P. JAULMES	Toxicologie.
J. GIROUX	Zoologie.
J. SUSPLUGAS	Cryptogamie.
L. ASTRUC	Législation pharmaceutique.

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. J. GIROUX

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM.

L. FARRÉ (I. P.)	Chimie et Pharmacie.
J. SUSPLUGAS	Histoire naturelle.

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MES PARENTS,

*en témoignage de profonde
affection et de reconnaissance.*

AUX MIENS.

A MES AMIS.

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CH. HOLLANDE

*Professeur de Zoologie et de Microbiologie
à la Faculté de Pharmacie.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ASTRUC

*Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier
Professeur de Pharmacie galénique et industrielle
Correspondant national de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'Honneur.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSERON

*Professeur de chimie organique et de Chimie biologique
à la Faculté de Pharmacie.*

AVANT-PROPOS

Au moment d'exposer les résultats de ce travail, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à notre maître Monsieur le Professeur **HOLLANDE**, qui, après nous avoir fait l'honneur de nous choisir comme préparateur a bien voulu nous faire participer à ses intéressantes recherches sur l'immunité anti-tuberculeuse. Sa constante bienveillance, sa haute autorité scientifique jointes à son habileté expérimentale, nous ont permis de mener à bonne fin ces recherches.

Nous n'oublierons pas les heures vécues dans son laboratoire, nous sommes heureux de lui exprimer ici notre respectueux attachement et notre plus profonde gratitude.

Nous remercions respectueusement Monsieur le Doyen **ASTRUC**, qui nous donne encore une marque de son amabilité à notre égard, pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à ce jury de thèse.

Que Monsieur le Professeur **MOUSSERON**, veuille bien accepter nos vifs remerciements. Sa présence ici est une preuve de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

Nous remercions bien sincèrement Madame **HOLLANDE**. Nous ne saurions trop lui dire notre reconnaissance pour l'intérêt qu'elle nous a toujours porté.

Nous adressons un hommage reconnaissant à tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de Montpellier et à nos professeurs de l'École de Médecine et de Pharmacie de Dijon, qui par leur enseignement ou leurs conseils ont contribué à notre formation scientifique.

SOMMAIRE

Avant-propos	7
Introduction et historique	13

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES ET RECHERCHES

A) Méthodes et techniques.

1) Origine et caractères de la culture utilisée dans nos essais de vaccination.....	21
2) Préparation des vaccins.....	23
a) vaccin vivant huileux.....	23
b) vaccin mort huileux (vaccin A)	24
3) Technique des émulsions destinées à la tuberculisation	26
4) Technique de la vaccination et de la tuberculisation.....	27
5) Technique des intradermoréactions et des injections subin- trantes.	27
6) Technique de recherche des agglutinines	28
a) obtention des sérums.....	28
b) origine de la culture et préparation de l'émulsion mi- crobienne destinée aux réactions d'agglutination.....	28
c) technique d'agglutination	28

B) Essais de toxicité d'un vaccin particulier, vaccin B, obtenu après action du sulfure de carbone.

CHAPITRE II

EXPÉRIMENTATION SUR LE COBAYE

Première partie :

1) Essais de vaccination préventive et curative chez le cobaye au moyen de bacilles morts.....	35
2) Essai de vaccination du cobaye par bacilles « stade jeune » vivants peu virulents, en milieu huileux, injectés en une fois au moment de l'inoculation.....	35
<i>Série A.</i> — Cobayes témoins tuberculeux.....	35
<i>Série B.</i> — Essais de vaccination préventive et curative chez le cobaye à l'aide de bacilles morts.....	39
<i>Série C.</i> — Essais de vaccination du cobaye par bacilles « stade jeune » vivants, peu virulents en milieu huileux, injectés en une fois au moment de l'inoculation.....	44

Deuxième partie :

Essais de vaccination préventive et curative. Traitements par extraits d'organes, par sérothérapie et séro-vaccination.....	51
Cobayes témoins des divers groupes qui suivent.....	53
1) Groupe des Cobayes prémunis.....	62
<i>Série A.</i> — (75 millions de germes : vaccin huileux vivant).....	62
<i>Série B.</i> — (400 millions de germes vaccin huileux vivant).....	68
2) Groupe des Cobayes traités curativement par des doses relativement faibles de bacilles morts.....	73
3) Action de l'injection de rate de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye	81
4) Action de l'injection de sérum de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye.....	84
5) Essais de vaccination et de sérothérapie simultanées (séro-vaccination) chez le cobaye (vaccin A et sérum de lapin immunisé) après établissement de l'allergie.....	88

CHAPITRE III

EXPÉRIMENTATION SUR LE LAPIN

Essais de prémunition par des bacilles « stade jeune » type humain, vivants peu virulents, en milieu huileux.....	91
Lapins témoins tuberculeux. <i>Série T.</i>	92
<i>Série</i> des lapins traités préventivement à 150 millions de bacilles	94
<i>Série</i> des lapins traités préventivement à 400 millions de bacilles	99

CHAPITRE IV

IMMUNOLOGIE

Première partie :

Recherche des Agglutinines.....	107
A) série des lapins prémunis à 400 millions de bacilles vivants	107
B) série des lapins traités par de petites et moyennes doses de bacilles morts (Vaccin A).....	110

Deuxième partie :

Réactions allergiques par intradermoréactions sur cobayes et lapins	115
1) Réactions intradermiques à la tuberculine et au mélange tu- berculine + sérum de lapin immunisé	115
a) essai sur un premier cobaye tuberculeux.....	115
b) essai sur un second cobaye tuberculeux.....	118
c) réactions allergiques obtenues sur le lapin tubercu- leux	118
2) Essais intradermiques pour déterminer l'action de la tuber- culine et du vaccin mort huileux chez des animaux neufs, prémunis ou tuberculisés.....	119
a) essai sur cobaye prémunie	119
b) essai sur cobaye neuf.....	120
c) essai sur lapin prémunie	121
d) essai sur cobaye prémunie et tuberculisé.....	121
e) essai sur lapin prémunie et tuberculisé.....	122
f) essai sur lapin prémunie et tuberculisé.....	123
3) Réactions intradermiques au vaccin mort huileux.....	124
a) lapins traités par petites doses de vaccin huileux (ba- cilles morts).....	124
b) lapins prémunis par vaccin vivant huileux.....	125
Conclusions	127
Bibliographie	131
Explications des figures.....	139
Planche I.....	140
Planche II	141
Planche III	142
Planche IV.....	143



INTRODUCTION et HISTORIQUE

—:—

Peu de sujets, dans le domaine de la microbiologie, ont été, dans ces derniers temps, aussi fouillés que le problème de l'immunité antituberculeuse.

Depuis la découverte du germe tuberculeux par KOCH en 1882, nombreux sont les chercheurs qui, appliquant les principes de PASTEUR, se sont attaqués à ce problème par la vaccinothérapie et la sérothérapie expérimentales. Les premiers essais ne semblent pas avoir donné les résultats attendus.

Mais la connaissance de la constitution chimique du bacille, ainsi que celle de son cycle évolutif, ont éclairé ce problème si complexe. L'immunité antituberculeuse diffère dans son essence de l'immunité telle qu'on la conçoit dans les autres maladies infectieuses.

Ainsi, pour J. PARAF (L'immunité au cours de la tuberculose, 1936), « l'immunité antituberculeuse, immunité de surinfection, est le propre du sujet infecté qui vit en symbiose avec le germe infectant ; elle ne dure qu'autant que cette symbiose, elle ne s'accompagne pas de la présence d'anticorps immunisants décelables dans le sang, elle n'est pas transmissible passivement ».

Les résultats rapportés dans les pages qui vont suivre ont trait à des recherches sur l'immunité antituberculeuse chez le cobaye et le lapin.

Les nombreux travaux relatifs à la prémunition et à la vaccination antituberculeuses seront très brièvement relatés, car ils ont été pour la plupart l'objet d'une étude détaillée dans des thèses précédentes effectuées au laboratoire de microbiologie de notre Faculté (Cf. J. PENN (1928-1936), F. MASSALOUX, (1938), A. HOLLANDE (1938) etc.,)

Les premiers essais de vaccination au moyen de bacilles vivants (à partir de 1886 avec CAVAGNIS, etc...) ou de bacilles morts (à partir de 1891 avec STRAUS, 1903 avec DEMBINSKI, etc.), ayant montré le caractère toxique du bacille, même lorsqu'il est injecté à faibles doses, les expérimentateurs ont cherché à garder le pouvoir antigénique du bacille et à lui enlever son pouvoir toxique.

MACHEBŒUF et J. DIERYCK (1936-1937) ont étudié la constitution chimique des bacilles non chauffés et ont traité des bacilles par des solvants chimiques. Ils enlèvent à froid et dans le vide, par l'eau, les substances du milieu de culture, par l'acétone purifiée les substances toxiques glucidiques et lipidiques auxquelles les bacilles morts sont redevables de leur toxicité, et enfin par l'éther les substances lipidiques complexes.

Ces corps bacillaires, mis en suspension dans l'eau et injectés, ne donnent aucun phénomène toxique chez l'animal sain. La moyenne de vie des animaux traités par ces bacilles serait supérieure à celle des témoins. Ce « chimio-vaccin » ferait naître des anticorps puissants et serait doué d'une très notable activité immunisante sur la tuberculose expérimentale du lapin.

D'après ces auteurs, une vaccination antituberculeuse aura plus de chances d'être efficace, si elle est basée sur l'utilisation de bacilles encore vivants, mais privés autant que possible de leur aptitude à produire des lésions folliculaires.

C'est pour assurer la persistance des germes dans l'organisme que H. VALLÉE (1924), dans ses expériences de vaccination des bovidés, mit ses bacilles associés à des produits inertes (grès ou

verre porphyrisés, talc) en suspension dans de l'huile de vaseline.

De ses expériences récentes, H. VALLÉE (1938) conclut que la constitution d'une lésion locale de prémunition active et persistante est seule capable de conférer à l'organisme une résistance durable. En paratuberculose bovine par exemple, la lésion de prémunition (bacilles dans l'huile de vaseline) doit être surveillée dans son évolution, il convient de la renouveler dès qu'elle s'éteint ; on évite ainsi l'imprévisible retour de l'organisme vers la réceptivité.

Selon CALMETTE et GUÉRIN, il n'y aurait, au contraire, d'immunité antituberculeuse qu'à condition que les bacilles-vaccins soient dispersés dans l'organisme et non localisés. D'autre part, selon ces auteurs, très rapidement (déjà après quelques jours, dans le cas de bacilles en suspension huileuse) les bacilles émulsionnés dans l'huile ne sont plus vivants.

A. SAENZ (1935), orientant ses recherches dans le même sens que COULAUD (1932), qui enrobait des bacilles morts dans de la paraffine fondue, a établi les caractères de l'immunité conférée au cobaye par l'inoculation de bacilles morts enrobés dans de l'huile de vaseline.

Cet auteur (1938) conclut que par prémunition avec des bacilles tués enrobés dans de l'huile de vaseline, l'apparition et la généralisation des lésions de surinfection sont nettement retardées. Néanmoins la résistance ainsi conférée est insuffisante pour empêcher totalement le développement de l'infection tuberculeuse.

Notons aussi que d'après les essais de cet auteur et d'après divers autres, confirmés par ceux de J. VALTIS et F. VAN DEINSE (1936) (Confert, Thèse de Doctorat de A. HOLLANDE) ce sont les bacilles provenant de souches à « culture lisse » (S) qui donnent une résistance marquée à une infection tuberculeuse d'épreuve.

Pour A. BOQUET et R. LAPORTE (1937), l'enrobage des bacilles morts dans le mélange huile-lanoline n'a pas exercé d'influence sur leur action immunisante.

En outre des essais de traitement par bacilles, je dois encore mentionner que des essais par extraits d'organes sains ou tuberculeux ont été également expérimentés.

BRUSCHETTINI (1920) en traitant des lapins et cobayes infectés préalablement avec des B. K., au moyen d'extraits d'organes tuberculeux de la même espèce, dit avoir pu, dans certains cas, arrêter l'infection une fois celle-ci déclarée.

Remarquons que, d'après RICHARD S. AUSTIN (1925), les extraits aqueux de la rate et du rein de lapin normal n'exercent aucune influence sur l'évolution de la maladie expérimentale.

Toutefois certains auteurs ont signalé les résultats favorables qu'ils ont obtenus avec la pulpe splénique (P. F. ARMAND-DEILLE, 1928).

En particulier G. SCHRÖDER (1937) vient d'indiquer que les lapins et les cobayes tuberculeux, traités par des injections sous-cutanées de pulpe de rate de lapin et de veau, présentaient une transformation fibreuse de leurs lésions.

Notons également que les essais de traitement par la sérothérapie ont été nombreux. Les premiers essais de sérothérapie spécifique contre l'infection tuberculeuse paraissent avoir été faits en 1888 par CH. RICHET et HÉRICOURT.

Dans une série de notes à la Société de Biologie, ces auteurs montrèrent qu'on peut influencer favorablement l'évolution de la tuberculose d'origine humaine chez divers animaux par injection de sérum de chien normal ou préalablement inoculé avec des bacilles. Mais il ne s'agissait là, d'après les auteurs eux-mêmes, que d'une action peu durable.

Différentes expérimentations ont été faites en utilisant un

sérum d'âne (CH. RICHET et HÉRICOURT ; J. PENN, 1936), un sérum de chien (BABÈS), un sérum de chèvres (LÖWENSTEIN) ou un sérum de poules (PATERSON, AUCLAIR).

Selon CALMETTE, tous les sérums d'animaux préparés sont dépourvus de toute efficacité sur la tuberculose expérimentale.

VON BERHING (1904), qui s'est attaché à la recherche des procédés d'immunisation active et passive contre la tuberculose, n'a pas pu obtenir, malgré d'innombrables essais, un sérum antituberculeux pratiquement utilisable.

VALLÉE (1906) a préparé un sérum en vaccinant des chevaux par injections intraveineuses de bacilles peu virulents d'origine équine, puis d'origine humaine. Le sérum recueilli un mois après la dernière injection, puis chauffé à 56° pendant une heure, trois jours de suite, et vieilli, à la glacière pendant plusieurs mois pour réduire au minimum les accidents d'anaphylaxie, aurait, d'après VALLÉE, un effet favorable chez les bovidés tuberculeux.

Divers autres sérums ont encore fait le sujet d'études thérapeutiques (sérums de MARAGLIANO, de MARMORECK, de JOUSSET) ; leur efficacité et leur innocuité ne paraissent pas avoir été établies toujours nettement.

Citons enfin que P. COURMONT et H. GARDÈRE (1935) ont étudié l'action sur la tuberculose du cobaye, du sérum de cheval non immunisé injecté en même temps que des bacilles. De leur expérimentation, ils ont conclu que l'injection de sérum de cheval normal pratiquée en même temps que celle des bacilles tuberculeux aux cobayes, favorise la tuberculisation de ces animaux.

Les sérums normaux ou antituberculeux ont été aussi expérimentés pour déterminer leur influence sur la tuberculine.

Diverses hypothèses ont été émises pour expliquer le méca-

nisme de l'action spécifique des tuberculines. D'après M. NICOLLE, il existerait dans les humeurs des sujets tuberculeux une lysine spécifique qui mettrait en liberté la substance active, principe spécifique déterminant les réactions inflammatoires locales et les réactions fébriles générales.

Pour PICKERT et LÖWENSTEIN (1923), le sérum des tuberculeux affaiblit la tuberculine dans certains cas et l'augmente dans quelques autres.

Le sérum normal activerait la tuberculine (JADASSOHN, 1923-1925), mais ce fait est contesté par FRISCH et SILBERSTEIN (1924) ; le sérum de lapin aurait même la propriété de neutraliser la tuberculine dans plus de 50 % des cas.

La tuberculine mélangée avec le sérum des tuberculeux ne provoque aucune réaction chez le lapin sain (SALOMON et VALTIS, 1926).

Récemment ZOBOLI et SCHÄFER (1934) ont mentionné que les sérums antituberculeux, même quand ils contiennent en abondance des anticorps fixateurs, se montrent incapables de neutraliser la tuberculine.

Notre but dans ce travail a été de poursuivre les recherches méthodiques sur l'immunité antituberculeuse entreprises depuis plusieurs années au Laboratoire du Professeur A. Ch. HOLLANDE, et d'apporter à ce sujet de modestes contributions.

Dans l'exposé de ce travail, nous avons adopté le plan suivant :

Dans un premier chapitre, nous indiquons les techniques et méthodes spéciales que nous avons utilisées au cours de notre expérimentation et nous relatons des essais de toxicité d'un vaccin particulier, effectués sur le cobaye.

Dans un deuxième chapitre, nous relatons divers essais de

vaccination préventive et curative effectués chez le cobaye, ainsi que des traitements par des extraits d'organes, par la sérothérapie, et par la vaccinothérapie et la sérothérapie conjuguées.

Dans un troisième chapitre, nous exposons les résultats obtenus par vaccination préventive chez le lapin, à l'aide de bacilles vivants « stade jeune ».

Dans un quatrième et dernier chapitre, nous mentionnons les recherches immunologiques que nous avons pratiquées sur des cobayes et des lapins.

Nous terminons notre exposé par les conclusions qui se déduisent de nos résultats.

CHAPITRE I

TECHNIQUES ET RECHERCHES

Dans ce chapitre, nous indiquons les techniques et méthodes spéciales que nous avons utilisées au cours de notre expérimentation, et nous relatons des essais de toxicité d'un vaccin particulier, effectués sur cobaye.

A) METHODES ET TECHNIQUES

Nous exposerons successivement :

- 1) L'origine et les caractères de la culture utilisée dans nos essais de vaccination.
- 2) la préparation des vaccins dont nous nous sommes servis.
- 3) la technique des émulsions destinées à la tuberculisation.
- 4) les techniques de la vaccination et tuberculisation.
- 5) les techniques des intradermoréactions et des injections subintrantes.
- 6) la technique de recherche des agglutinines.

I. — Origine et caractères de la culture utilisée dans nos essais de vaccination.

La culture, que nous avons utilisée, provient d'une souche homogène de bacilles de Koch type humain, envoyée par le Professeur ARLOING. Cette souche fut repiquée, en mars 1931

par Mme G. HOLLANDE, au cours de recherches cytologiques sur la flore bactérienne, sur le milieu de Sabouraud modifié. La culture fut entretenue par repiquages successifs tous les 3 à 5 jours, puis, à partir du mois de février 1932, tous les 2 à 3 jours.

Le milieu de Sabouraud modifié, ou milieu de Sabouraud glucosé à 1 % et glyciné à 5 %, renferme :

Glucose	10 gr.
Peptone	10 gr.
Gélose	18 gr.
Glycérine	50 gr.
Eau de source.....	1000 cm ³

On laisse macérer la gélose 12 heures dans l'eau ; on ajoute le glucose et la peptone et on porte à l'autoclave à 120° ; après filtration, la répartition se fait dans des tubes que l'on stérilise à 115° pendant 25 minutes ; on incline convenablement avant le refroidissement.

Sur ce milieu, les bacilles de Koch, isolés comme il vient d'être dit, se développent abondamment en quarante-huit heures, en donnant des stries lisses, d'un blanc crémeux. La culture s'apparente par son aspect aux cultures du type S (souche lisse) des auteurs.

Ces bacilles tuberculeux, riches en protoplasme, à faible acidorésistance, qui donnent en sérum physiologique une émulsion stable, ont été définis « Stade jeune » par le professeur A. CH. HOLLANDE (1).

Au point de vue toxicité, ces bacilles injectés au cobaye et au lapin, même à dose élevée, se sont montrés « pratiquement avirulents ou tout au plus faiblement virulents » (Cf. Thèse de Pharmacien Supérieur, Mlle PENN, Montpellier, 1936).

(1) Cf. Hollande (A. — Ch.) et Hollande (Mme G.). — Etude cytologique de quelques microbes pathogènes. Leurs cycles évolutifs. (Archives de Zoologie expérimentale et générale, 1932, t. 72, fasc. 6, Protistologica n° XXXII).

II. — Préparation des vaccins.

Nous avons utilisé deux sortes de vaccins préparés au moyen des bacilles précédents ; l'un des vaccins était constitué de bacilles morts, l'autre de bacilles vivants.

De part et d'autre, les bacilles étaient mis en suspension huileuse.

a) *vaccin vivant huileux*. Les bacilles servant à la préparation de l'émulsion sont prélevés à l'anse de platine sur une culture de quarante-huit heures (milieu Sabouraud glucosé et glycé-riné à 37°).

Auparavant le mélange huileux suivant a été préparé :

Huile d'olive pure, lavée à l'alcool	100 gr.
Lanoline anhydre	1 gr. 50
Glucose	0 gr. 01

Le glucose est incorporé à la lanoline au mortier, puis l'huile. Le tout est ensuite porté au bain de sable jusqu'à dissolution. On stérilise en ampoules fermées à l'autoclave à 120° une demi-heure.

Quelques gouttes du mélange huile d'olive-lanoline-glucose sont mis à l'aide d'une pipette Pasteur stérile dans un tube de verre épais contenant des perles de verre et stérilisé au four Pasteur. On dépose alors les bacilles au contact des perles et après une forte agitation, une certaine quantité du mélange huileux est ajouté.

On obtient de la sorte une émulsion parfaitement homogène, à l'opacité désirée.

La numération des bacilles se fait au néphélomètre de Hel-lige (Cf. Thèse MASSALOUX, 1938) sur une partie de l'émulsion huileuse stérilisée à l'autoclave à 120° pendant 25', au moyen de tests d'opalescence établis préalablement selon la méthode

au bleu de Nil (numération à l'hématimètre) de A. CH. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX (1928).

b) *vaccin mort huileux*. Les bacilles « stade jeune » prélevés sur des cultures âgées de 48 heures (gélose Sabouraud glucosée et glycerinée) sont étalés sur les parois d'un tube stérilisé contenant du sérum physiologique à 9 ‰ de NaCl. On obtient une émulsion homogène par un mouvement de rotation du tube, imprimé au moyen des deux mains.

La numération par la technique au bleu de Nil ayant été faite pour divers tests, le titre de l'émulsion vaccinale est donné par comparaison avec ces tests au néphélomètre de Hellige ; on le ramène à 200 ou 400 millions de B. K. par cc.

Les bacilles tuberculeux, en suspension dans l'eau physiologique, sont alors tués par l'iode suivant la méthode de Ranque et Senez.

A cet effet, la solution suivante est préparée :

Iode	2 gr.
Iodure de potassium	4 gr.
Eau distillée	100 cm ³

Cette solution iodo-iodurée double est employée à raison de 0,4 cc par 10 cc d'émulsion.

On laisse en contact une heure à la glacière, puis neutralise exactement avec de l'hyposulfite de soude à 5 ‰ stérile (q. s. jusqu'à décoloration).

Avec cette émulsion de bacilles, nous avons préparé deux vaccins différents :

- le vaccin A ou vaccin sulfo-formolé
- le vaccin B ou vaccin sulfo-carboné

Nous nous sommes surtout servis du vaccin A dans nos essais de vaccination, celui-ci s'étant montré moins toxique que le vaccin B.

Dans la préparation du vaccin A, l'émulsion est traitée par

le sulfo-formol (1) ou solution de trioxyméthylène-sulfite de soude de la composition suivante :

Trioxyméthylène	10 gr.
Sol. aq. sulfite de Na à 5 %	6 cc
Eau distillée	100 cc

dans la proportion de 1 cc pour 10 cc d'émulsion. On laisse en contact 1/2 heure à la glacière.

On procède alors à la centrifugation pour A et B. Le liquide surnageant est décanté à la pipette à boules ; le culot de centrifugation est alors repris par le minimum de sérum physiologique et déposé dans un mortier stérile (Pyrrhex en verre dépoli) recouvert de gaze stérile.

Après évaporation dans le vide en présence de CaCl_2 anhydre, on traite les bacilles par l'acétone (4 à 500 cc d'acétone en plusieurs fois en 12 heures) ; puis on renouvelle la dessiccation, pour éliminer toute trace d'acétone, à l'étuve à 37° pendant 12 heures.

Pour le vaccin B, il a été procédé à ce moment, en plus du traitement à l'acétone, à un traitement par le sulfure de carbone ; à cet effet les bacilles sont mis en contact toujours dans le mortier, avec CS_2 renouvelé quatre fois en 12 heures. Après séjour à l'étuve à 37° , les microbes sont mis en suspension dans de l'eau saturée de CS_2 .

Nous devions primitivement laisser la suspension des bacilles en eau saturée de sulfure de carbone, 10 jours à la glacière, mais par crainte d'une protéolyse des corps microbiens, nous avons réduit ce séjour à la glacière à 4 jours.

Après centrifugation, reprise du culot de centrifugation par une petite quantité de liquide physiologique, le tout est versé dans un mortier ; les bacilles sont alors, à nouveau desséchés dans le vide en présence de CaCl_2 .

(1) Cf. thèse Mlle Ferrieu, 1931, Faculté Pharmacie de Montpellier.

Pour les vaccins A et B, la dessiccation des bacilles étant obtenue (après évaporation de l'acétone : vaccin A ; de l'eau : vaccin B), on procède au broyage des bacilles, dans une caisse spécialement construite à cet effet. Cette caisse, étanche, présente latéralement deux ouvertures pour l'introduction des mains protégées par des gants de caoutchouc. A la face supérieure, un orifice circulaire a été aménagé dans une vitre permettant de voir à l'intérieur de la caisse. De l'étoffe cirée s'adaptant aux ouvertures et fermées sur les bras de l'opérateur au moyen de lanières, une plaque de verre, obturant momentanément l'orifice supérieur, assurent l'étanchéité de cette cage vitrée.

L'aseptie de la cage est obtenue par des vapeurs de formol ; le broyage ne présente ainsi aucun danger. Il se fait en présence de NaCl cristallisé et stérilisé ; il doit être effectué lentement et avec précaution. On se sert d'une spatule spéciale, dite couteau des peintres, pour ramasser la poudre obtenue.

Le broyage terminé, on additionne les microbes d'une quantité déterminée d'huile d'olive-lanoline-glucose.

Le vaccin ainsi obtenu est immédiatement réparti en ampoules stériles, qui sont ensuite tyndallisées en les portant successivement à 58°-60°, le 1er jour pendant 3 heures, le 2me pendant 2 h. 30, le 3me pendant 2 heures, le 4me et le 5me jour pendant 1 heure.

III. — Technique des Emulsions destinées à la tuberculisation.

Les émulsions destinées à la tuberculisation des lapins ont été faites à partir de bacilles de Koch bovins, souche Dup., provenant de l'Institut Pasteur ; — pour les cobayes, à partir de bacilles de Koch humains, souche Ratti, très virulents.

Ces deux souches sont entretenues au laboratoire par repiquages effectués tous les mois sur pomme de terre glycinée à 5 %.

L'émulsion des bacilles s'effectue à l'aide de perles de verre suivant la technique citée pour l'obtention des vaccins. Elle se fait en eau carbonatée à 0,10 ‰.

Après repos à la glacière, on procède à la numération au diaphanomètre de Hellige, au moyen de tests numérés par la méthode au bleu de Nil.

IV. — Technique de la vaccination et de la tuberculisation.

La vaccination des cobayes et des lapins a été effectuée à la face interne de la cuisse gauche.

La tuberculisation a été faite à la face interne de la cuisse droite, pour les cobayes, et par voie intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille droite, pour les lapins.

V. — Technique des intradermoréactions et des injections subintrantes.

Les injections intradermiques de tuberculine ou autres ont été effectuées dans le derme des animaux, la peau ayant été préalablement rasée ; une aiguille très fine est montée sur une seringue Pyrex, et l'injection est poussée de telle sorte que le liquide une fois injecté détermine l'aspect de « peau d'orange », c'est-à-dire produise une petite proéminence intracutanée.

Des injections subintrantes, d'après la technique de Besredka, ont été effectuées pour les injections renouvelées de sérum afin d'éviter tout choc anaphylactique :

Une 1^{re} injection de 2/10 de cc dilué dans 1cc d'eau physiologique (le mélange étant passé quelques minutes au B. M. bouillant), est suivie à 5' d'intervalle par une 2^{ème} injection de 2/10 de cc de sérum frais, enfin une 3^{ème} injection 5' plus

tard comprend la totalité du sérum à injecter. Toutes ces injections sont faites à la face interne de la cuisse gauche.

VI. — Technique de recherche des agglutinines.

a) Obtention des sérums de lapins.

Le sang des animaux a été prélevé par ponction de la veine marginale de l'oreille, à l'aide d'une aiguille à biseau court stérile. Le sang, recueilli en tube stérile était abandonné à la glacière (+ 4°) jusqu'au lendemain. Le sérum ayant alors exsudé était prélevé à la pipette.

b) Origine de la culture et préparation de l'émulsion microbienne destinée aux réactions d'agglutination.

La culture utilisée est la même que celle employée pour les essais de vaccination, elle doit être âgée de 48 heures. Les germes de cette culture s'émulsionnent avec une extrême facilité dans le sérum physiologique.

L'émulsion pour agglutination doit avoir une opalescence correspondant à une teneur de 40 millions de bacilles par cm³.

c) Technique d'agglutination.

Nous avons utilisé la technique de A. CH. HOLLANDE et J. PENN. Dans une première série de tubes à hémolyse, des dilutions croissantes sont effectuées par addition, au sérum à examiner, d'eau physiologique stérile à 7 gr. 50 de NaCl ‰.

Les taux de dilution ont varié, suivant le cas, de 1/2 à 1/20, au cours de notre expérimentation.

Dans une seconde série de tubes à hémolyse, nous introduisons dans le premier tube 0,2 cc de sérum pur, dans le second tube 0,1 cc de sérum pur et dans les suivants des dilutions crois-

santes, 1/2, 1/3, 1/4, etc. ; dans chacun de ces tubes, nous ajoutons 0,9cc d'émulsion microbienne ainsi que dans un tube témoin. Ce qui donne comme dilutions définitives les taux de 1/10 1/20 1/30 1/40 1/50...

Les tubes sont alors portés à la glacière (+4°). Nous avons effectué les lectures à la vingt-quatrième heure.

B) ESSAIS DE TOXICITÉ DU VACCIN B (*vaccin sulfocarboné* (1))

Ces essais ont porté sur des cobayes.

Traitement : les animaux de cette série (série B) ont reçu tous les 10 jours des injections de bacilles « stade jeune » tués par l'iode, dégraissés par l'acétone et traités par le sulfure de carbone.

Les injections ont été faites à la face interne de la cuisse gauche. Les fortes doses de bacilles injectées au début ont été diminuées par suite de l'action toxique du vaccin.

Les expérimentations ont porté sur 5 cobayes :

B 1, B 5, B 8, B 9, B 10.

Les cobayes B₁ et B₁₀ ont reçu 5 injections :

le 30 Octobre 140 millions de bacilles.

le 9 Novembre » » » »

le 19 Novembre » » » »

le 29 Novembre » » » »

le 8 Décembre 10 » » »

Le cobaye B 9 a reçu également 5 injections :

le 30 Octobre, le 9 et le 19 Novembre, 3 injections à 140

(1) Les essais de toxicité du vaccin A ont été à maintes reprises effectués au laboratoire avant nos recherches. Le vaccin A est peu toxique (Cf. Thèses J. Penn 1936 ; Roubert, 1936 ; Massaloux, 1938.)

millions de bacilles, et le 29 Novembre et le 8 Décembre 10 millions de bacilles..

Enfin les cobayes B 5 et B 8 ont reçu le 30 Octobre et le 9 Novembre 140 millions ; le 20 Novembre, le 29 Novembre et le 8 Décembre trois injections de 10 millions chacune.

Nous avons suivi chez ces animaux dans l'intervalle des injections, l'évolution ganglionnaire et les variations de poids.

EVOLUTION GANGLIONNAIRE ET VARIATION DU POIDS PENDANT LE TRAITEMENT.

DATES	B 1	B 10	B 9	B 8	B 5
<i>Poids initial</i>	430	510	440	380	580
8 novembre.....	410	460	420	350	500
19 novembre.....	380	440	380	330	410
29 novembre.....	370	465	405	375	405
8 décembre.....	340	390	390	320	400
17 décembre.....	350	390	370	320	355
4 janvier.....	275	370	325		
14 janvier.....		370	350		
24 janvier.....		340	325		

Pour l'évolution ganglionnaire, nous n'avons noté qu'une très légère réaction du ganglion inguinal gauche à la date du 17 Décembre, dont la grosseur variait de celle d'un grain de millet à celle d'un grain de chanvre.

Pour tous les animaux, la chute du poids a été importante et continue.

COBAYE B1

Mort le 5 janvier (76 jours de vie utile).

Perte de poids : — 38,3 %.

Résultats de l'autopsie : à gauche, un ganglion inguinal hyalin 3 mm. × 4 ; à droite, néant.

Ganglion lombaire : à gauche, hyalin 2 mm. × 3.

La rate, le foie, les poumons ont un aspect normal.

COBAYE B10

Mort le 3 février (105 jours de vie utile).

Perte de poids : — 33,3 %.

Résultats de l'autopsie : A gauche, un ganglion inguinal hyalin mesurant 2 mm. × 2,5 ; à droite, néant.

La rate, les poumons, le foie avaient un aspect normal.

COBAYE B₉

Mort le 3 février (105 jours de vie utile).

Perte de poids — 26 %.

Résultats de l'autopsie : A gauche, un ganglion inguinal hyalin 3 mm. × 2 à droite, néant.

La rate, les poumons, le foie avaient un aspect normal.

COBAYE B₈

Mort le 6 janvier (77 jours de vie utile).

Perte de poids — 36 %.

Résultats de l'autopsie : A gauche, ganglion inguinal empâté ; à droite, néant.

La rate, les poumons, le foie avaient un aspect normal.

COBAYE B₅

Mort le 28 décembre (68 jours de vie utile).

Perte de poids — 48 %.

Résultats de l'autopsie : A gauche, ganglions inguinaux de 4 mm. 5 × 2,5 et 2 mm. × 2,5 ; à droite, néant.

La rate, les poumons, le foie avaient un aspect normal.

Le vaccin mort B (bacilles « stade jeune » dégraissés par l'acétone, traités par le sulfure de carbone, puis macérés dans l'eau sulfocarbonée), injecté aux doses indiquées, relativement faibles, a eu, dans ce cas d'expérimentation, une action toxique nette se traduisant par une perte de poids forte, qui a entraîné la mort des animaux.

Étant trop toxique, beaucoup plus que le vaccin A, il a été peu employé dans les expérimentations qui suivent (1).

(1) Nous rappelons que selon Mlle J. Penn (1936), les cobayes supportent des doses beaucoup plus fortes de vaccin type A sous perte de poids aussi considérable (Cf. page 76).

CHAPITRE II

EXPÉRIMENTATION SUR LE COBAYE

Nous exposons dans ce chapitre divers essais de vaccination préventive et curative effectués sur le cobaye, ainsi que différents traitements par extraits d'organes (rate de lapin immunisé), par sérothérapie (sérum de lapin immunisé), et enfin par vaccinothérapie et sérothérapie simultanées (bacilles morts et sérum de lapin immunisé).

Nous relaterons successivement :

Dans une première partie des essais préliminaires :

- 1) de vaccination préventive et curative chez le cobaye au moyen de bacilles morts ;
- 2) de vaccination par bacilles « stade jeune » vivants, injectés au moment de l'inoculation.

Dans une deuxième partie :

- 1) essais de vaccination préventive par bacilles « stade jeune » vivants, trois mois avant l'inoculation d'épreuve.
- 2) essais de vaccination curative par injections de bacilles morts à doses relativement faibles.

3) Action de l'injection de rate de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye.

4) Action de l'injection de sérum de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye.

5) essais de vaccination et de sérothérapie simultanées chez le cobaye tuberculeux après établissement de l'allergie.

PREMIÈRE PARTIE

Dans cette première partie, nous avons fait des essais de vaccination chez le cobaye, soit au moyen de bacilles morts, soit au moyens de bacilles vivants peu virulents.

Deux lots d'animaux ont été disposés, se rapportant aux :

- 1) essais de vaccination préventive et curative chez le cobaye au moyen de bacilles morts (série B).
- 2) essais de vaccination du cobaye par bacilles « stade jeune » vivants, peu virulents, en milieu huileux, injectés en une fois au moment de l'inoculation (Série C).

Notre expérimentation a porté sur deux lots de cobayes. Ces deux lots d'animaux ont été tuberculisés le 23 Décembre avec 7.000 bacilles humains virulents (souche Ratti), injectés par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse droite.

Dans les mêmes conditions, le 23 Décembre, était tuberculisé un troisième lot d'animaux neufs, qui ne reçurent par la suite aucun traitement. Ce lot nous a servi de témoin pour les deux lots d'animaux traités.

SÉRIE A

La série A est constituée par les cobayes témoins tuberculeux des séries B et C. Elle comprend 8 cobayes. Ce sont les cobayes n^o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Chez ces animaux, trois d'entre eux, les 6, 7 et 8 sont morts le 5 et le 6 Janvier, par suite d'une forte baisse de température (plusieurs degrés au-dessous de 0° dans les locaux d'élevage).

Chez les autres cobayes témoins, nous avons fait les observations suivantes :

COBAYE n° 5

Examen des poids.

Poids initial	520 gr.
Poids minimum	360 gr.
Poids maximum.....	poids initial
Poids final	360
Perte de poids	160 gr. (— 30,7 %)

Mort le 25 janvier (33 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 5 janvier, nous notons, à droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de millet et le 11 janvier d'un grain de chanvre, et à gauche d'un petit grain de millet.

Le 19 janvier, aucun changement.

Mort le 25 janvier.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : à droite, un abcès fermé à pus caséux au point d'inoculation ; 2 ganglions, 8 mm. × 4, 7,5 mm. × 4 ; à gauche, 2 ganglions 3,5 mm. × 2,5, 3,5 mm. × 3.

Ganglions lombaires : néant.

Rate : hypertrophiée 25 mm. × 8, présentant quelques petites lésions granuleuses.

Foie et Poumons : aspect normal.

COBAYE N° 2

Examen des poids.

Poids initial	595 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum.....	poids initial
Poids final	340 gr.
Perte de poids	255 gr. (— 42,8 %)

Mort le 28 janvier (36 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 janvier, à droite nous sentons un ganglion qui atteint les dimensions d'un *petit pois*.

Mort le 28 janvier.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, il s'est formé un abcès ferme à pus caséeux blanchâtre, et un ganglion 10 mm. $\times$ 6,5 ; à gauche, deux ganglions 2,5 $\times$ 2, 1,5 $\times$ 4,5.

Rate : Hypertrophiée, mesurant 29 mm. $\times$ 10 et présentant des lésions granuleuses assez nombreuses.

Foie : quelques rares granulations.

Poumons : Aspect normal.

COBAYE N° 4

Examen des poids.

Poids initial	565 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum.....	poids initial
Poids final	370 gr.
Perte de poids	195 gr. (— 34,5 %).

Mort le 29 janvier (37 jours de vie utile).

Examen des ganglions.

Le 26 janvier, à droite nous sentons un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre et un ganglion crural de la même grosseur.

Mort le 29 janvier.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 7,5 mm. $\times$ 4 ; à gauche, un ganglion 2 mm. $\times$ 1 ; nous trouvons une poche de pus caséeux non ouverte au point d'inoculation.

Rate : Hypertrophiée 27 mm. $\times$ 9 présentant d'assez nombreuses granulations grisâtres.

Foie : Quelques granulations.

Poumons : Hémorragiques, sans lésions apparentes.

COBAYE N° 3

Examen des poids.

Poids initial	700 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum.....	poids initial

Poids final 500 gr.
Perte de poids 200 gr. (— 28,5 %).
Mort le 3 février (42 jours de vie utile).

Examen des ganglions.

Le 26 janvier, à droite nous percevons un ganglion dont les dimensions sont celles d'un *petit pois*.

Mort le 3 février.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions : A droite, un ganglion inguinal 7 mm. × 6 et une énorme poche crurale 25 mm. × 7 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions 6 mm. × 4, 5 mm. × 3,5.

Rate : Hypertrophiée 22 mm. × 10, granuleuse.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Congestionnés et légèrement hypertrophiés sans lésion apparente.

COBAYE N° 1

Examen des poids.

Poids initial 660 gr.
Poids minimum poids final
Poids maximum poids initial
Poids final 365 gr.
Perte de Poids 305 gr. (— 46,2 %).
Mort le 28 février (67 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 janvier, à droite, nous avons un ganglion qui a le volume d'un *petit pois* et une nodosité prête à fistuliser ; au cours d'examens ultérieurs, nous avons noté qu'une grosse fistule à pus caséeux épais était en évolution et que le ganglion inguinal droit avait atteint le volume d'un pois.

Mort le 28 février.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 7 mm. × 6 à début de caséification ; à gauche, néant.

Ganglions cruraux ; A droite, trois ganglions caséeux 10 mm. × 6, 1,5 mm. × 1 ; 2 mm. × 1 mm. 5.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux.

Rate : Hypertrophiée 23 mm. $\times$ 9 présentant quelques granulations ayant tendance à la caséification.

Foie : Normal.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, aspect normal.

Remarques relatives aux témoins : chez ces animaux, trois d'entre eux sont morts rapidement (maladie épidémique), 18 ou 19 jours après la tuberculisation. Ils avaient subi une chute de poids très forte (— 38, 9 % chez le 7). A l'autopsie, ils ne présentaient qu'une légère hypertrophie ganglionnaire à droite ; les viscères avaient un aspect normal.

Chez les cobayes 1, 2, 3, 4 et 5 dont la vie utile va de 33 à 67 jours, nous avons noté une chute de poids continue allant jusqu'à — 46, 2 %, chez le 1, le dernier survivant.

Un ganglion inguinal droit du volume d'un pois a été sensible 34 jours après la tuberculisation, chez les animaux 1, 2 et 3. Une fistule est apparue, chez le 1, 39 jours après la tuberculisation.

A l'autopsie, la rate était hypertrophiée et présentait quelques lésions granuleuses ; les autres viscères avaient un aspect normal.

Les séries B et C sont constituées par des cobayes diversement traités, à savoir :

SERIE B

1) Essais de vaccination préventive et curative chez le cobaye à l'aide de bacilles morts (vaccin A et B en milieu huileux).

Cette série B comprend 8 cobayes. Ce sont les n^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Traitement préventif : les animaux de cette série n'ont reçu, comme traitement préventif, que 5 millions de bacilles « stade jeune » tués par l'iode, dégraissés par l'acétone et traités par le sulfure de carbone et l'eau sulfocarbonée (vaccin B), en émulsion dans le mélange huile-lanoline-glucose.

Cette injection a été effectuée le 8 Décembre, à la face interne de la cuisse gauche par voie sous-cutanée.

Tuberculisation : le 23 Décembre, soit 15 jours après cette injection préventive, ces animaux ont été tuberculisés par 7.000 bacilles humains virulents (souche Ratti).

L'inoculation a été faite à la face interne de la cuisse droite.

Traitement curatif. Le même jour, ils recevaient une injection de 1 million de bacilles morts « stade jeune » tués par l'iode, dégraissés par l'acétone, traités par le sulfo-formol, et mis en suspension dans le mélange huile d'olive lanolive-glucose (vaccin A).

Tous ces animaux ont été traités par la suite curativement par des injections de 1 à 2 millions de bacilles du vaccin A. Ces injections pratiquées, comme d'ordinaire à la face interne de la cuisse gauche, ont été effectuées tous les 15 jours.

Le cobaye I meurt le 17 décembre (des suites de morsures). Les cobayes 2, 4, 5, 6 meurent le 5 et 6 janvier (froid). Nous avons noté à l'autopsie une faible réaction ganglionnaire à droite et à gauche ; les viscères avaient un aspect normal.

Chez les autres animaux, nos 7, 3, 8, nous avons fait les constatations suivantes :

COBAYE 7

Traitement curatif : a reçu le 5 janvier une injection de 1 million $\frac{1}{2}$ de bacilles morts (Vaccin A).

Examen des poids.

Poids initial	500 gr.
Poids final	335 gr.
Perte de poids	165 gr. (— 33 %)

Mort le 19 janvier (27 jours de vie utile).

Examen des ganglions.

Le 12 janvier, apparaît à droite un ganglion de la grosseur d'un petit grain de millet.

Mort le 19 janvier.

Résultats de l'autopsie.

A droite, nous trouvons un ganglion inguinal 8 mm. $\times$ 5 ; à gauche, un ganglion 3 mm. $\times$ 2,5.

La rate et le foie ont un aspect normal ; les poumons sont légèrement hémorragiques.

La mort semble due à une intoxication intestinale.

COBAYE 3

Traitement curatif : a reçu :

Le 5 janvier	1 million $\frac{1}{2}$ de bacilles morts.
le 19 janvier	2 millions de bacilles morts.
le 3 février	2 millions de bacilles morts.
le 16 février	2 millions de bacilles morts.

soit 7 millions $\frac{1}{2}$ de B. K.

Examen des poids

Poids initial	550 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum.....	poids initial
Poids final	280 gr.
Perte de poids	270 gr. (— 49 %)

Mort le 28 février (67 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 19 janvier : à droite, un ganglion atteignant le volume d'un petit pois.

Le 8 février : à droite, le ganglion a le volume d'un gros pois, et au point d'inoculation, une fistule à pus caséeux est ouverte.

Le 15 et le 25 février : fistule en voie de cicatrisation, le ganglion à droite a les dimensions d'un flageolet.

Mort le 28 février.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions : à droite, un ganglion inguinal caséeux 6 mm. $\times$ 5 ; un ganglion crural 4 mm. $\times$ 3 ; deux ganglions lombaires scléreux faiblement caséeux 10 mm. $\times$ 3 et 7 mm. $\times$ 2. Nous notons la présence d'une poche caséuse fermée.

A gauche : deux petits ganglions inguinaux hyalins et trois petites poches aponévrotiques.

Rate : légèrement hypertrophiée 20 mm. $\times$ 10 granuleuse sans lésions caséuses.

Foie : aspect normal avec un placard blanc dur latéral de 3 mm. $\times$ 4 dans le lobe droit.

Poumons : aspect normal.

COBAYE 8

Traitement curatif : a reçu les doses suivantes de B. K. morts (vaccin A) :

le 5 janvier.....	1 million $\frac{1}{2}$
le 19 janvier	2 millions
le 3 février	2 millions
le 16 février	2 millions
le 3 mars.....	2 millions
le 24 mars	2 millions
le 8 avril.....	1 million
le 2 mai	1 million
soit curativement 13 millions $\frac{1}{2}$ de B. K. (vaccin A huileux).	

Examen des poids.

Poids initial	460 gr.
Poids minimum	345 gr.
Poids maximum.....	550 gr.
Poids final	470 gr.
Augmentation de poids	10 gr. (+ 2,1 %)

Sacrifié le 10 mai (138 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 janvier : à droite, nous notons la présence d'un ganglion du volume d'un petit flageolet.

Le 15 février : à droite, le ganglion a augmenté de volume et une fistule ouverte se sèche.

Le 7 mai : à droite, nous percevons deux ganglions de la grosseur d'un pois chiche chacun. La fistule, ouverte de nouveau, se sèche.

A gauche, nous n'avons pas eu de réaction ganglionnaire.

Sacrifié le 10 mai.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : à droite, au point d'inoculation, une fistule ouverte et sanguinolente contenant du pus liquide et une masse ganglionnaire caéreuse 30 mm. $\times$ 10. A gauche, néant.

Ganglions lombaires : à droite, un ganglion 11 mm. $\times$ 7 caséifié à gauche, néant.

Rate : très hypertrophiée 50 mm. $\times$ 25, présente des granulations assez nombreuses.

Foie : quelques granulations.

Poumons : quelques rares et très petites granulations grises.

Chez les animaux de cette série, le cobaye 1 est mort avant la tuberculisation ; les cobayes 5, 6, 4, 2 sont morts en grande

partie des suites du froid, moins de quinze jours après la tuberculisation. Le cobaye 7 est mort, après 27 jours de vie utile, d'une infection intestinale.

Pour les cobayes 3 et 8 dont la durée de vie utile a été la plus importante (67 jours pour le 3 et 138 jours pour le 8), l'évolution ganglionnaire inguinale à droite a été sensiblement parallèle à celle observée chez les animaux témoins. En effet, nous avons noté l'apparition du ganglion inguinal droit du volume d'un pois, chez les témoins (1, 2 et 3) 34 jours après la tuberculisation, et chez les traités (3 et 8) respectivement 27 et 34 jours après la tuberculisation.

Une fistule est apparue chez le témoin 1, 39 jours après la tuberculisation et chez le 8, 54 jours après.

L'autopsie effectuée sur le témoin 1 et sur le traité 3, morts tous les deux après 67 jours de vie utile, nous a montré, chez le témoin, une rate ayant de faibles lésions ayant tendance à la caséification, et chez le traité, une rate granuleuse sans lésions caséuses.

Il est difficile de tirer des conclusions de ces essais, tous les animaux aussi bien traités que témoins étant morts très rapidement.

Seul le traité 8 a survécu et a dû être sacrifié après 138 jours de vie utile. Nous n'avons pu juger de l'évolution de la maladie chez cet animal, car nous ne possédions plus de témoins.

Nous pouvons toutefois remarquer que le traitement n'a pas empêché la chute immédiate du poids après la tuberculisation (— 17, 3 % chez le 8), mais on note une reprise du poids environ trois mois après la tuberculisation (jusqu'à + 20 % chez le 8).

Nous aurons à remarquer une pareille reprise du poids à propos d'une 2^{ème} Série d'essais sur cobayes avec des bacilles morts injectés curativement à petites doses.

SÉRIE C

2) Essais de vaccination du cobaye par bacilles « stade jeune » vivants, peu virulents, en milieu huileux, injectés en une seule fois au moment de l'inoculation.

9 cobayes : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Tuberculisation : elle a eu lieu parallèlement aux témoins, le 23 décembre à l'aide de 7.000 bacilles humains virulents (souche Ratti) injectés dans la cuisse droite.

Traitement : ces animaux ont reçu le même jour, le 23 décembre, une injection vaccinale de bacilles vivants, peu virulents, « stade jeune » en suspension dans 1/2 cc du mélange huile d'olive-lanoline-glucose ; l'injection a été faite à la face interne de la cuisse gauche.

Les cobayes 1, 2, 3, 4, 5 ont reçu 50.000 bacilles.

Les cobayes 6, 7, 8, 9, ont reçu 100.000 bacilles.

COBAYE 5

Examen des poids.

Poids initial	370 gr.
Poids final	270 gr.
Perte de poids	100 gr. (— 37 %).

Mort le 30 décembre (7 jours de vie utile).

A l'autopsie, les organes sont normaux ; les ganglions inguinaux gauches sont à peine perceptibles.

COBAYE 3

Examen des poids.

Poids initial	480 gr.
Poids final	315 gr.
Perte de poids	165 gr. (— 34,5 %).

Mort le 3 janvier (11 jours de vie utile).

A l'autopsie, les organes sont normaux ; nous trouvons, à droite, un ganglion inguinal 7 mm. × 4 et à gauche deux ganglions 3 mm. × 4 et 2 mm. × 1.

COBAYE 7

Examen des poids.

Poids initial 320 gr.
Poids final 180 gr.
Perte de poids 140 gr. (— 43,7 %).

Mort le 29 janvier (37 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 5 janvier : à droite, le ganglion est empâté et a le volume d'un grain de chanvre ; à gauche, néant.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : à droite, un ganglion 6 mm. $\times$ 3 ; à gauche, un ganglion 2 mm. $\times$ 1 ; présence d'une poche caéreuse fermée au point d'inoculation.

Rate : volume normal, présentant quelques granulations grisâtres.

Foie : volume normal, quelques rares granulations.

Poumons : aspect normal.

COBAYE 8

Examen des poids.

Poids initial 420 gr.
Poids minimum poids final
Poids maximum poids initial
Poids final 250 gr.
Perte de poids 170 gr. (— 40,4 %)

Mort le 8 février (47 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 7 janvier : Apparition d'un ganglion de la grosseur d'un grain de millet, à droite.

Le 26 janvier : A droite, nous avons deux ganglions, l'un de la grosseur d'un grain de chanvre, l'autre d'un grain de millet.

Mort le 8 février.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : à droite, nous trouvons une petite poche crurale fermée au point d'inoculation ; et trois ganglions 10 mm. $\times$ 6, 7 mm. $\times$ 4, 5 mm. $\times$ 3 ; à gauche, un petit ganglion 3 mm. $\times$ 2.

Rate : hypertrophiée 29 mm. $\times$ 10, présentant d'assez nombreuses granulations grisâtres.

Foie : quelques granulations blanchâtres.

Poumons : aspect normal.

COBAYE 9

Examen des poids.

Poids initial	340 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum.....	poids initial.
Poids final	190 gr.
Perte de poids	150 gr. (— 44,1 %).

Mort le 10 février (49 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 19 janvier, nous notons, à droite, la présence d'un ganglion qui a le volume d'un gros pois, ainsi que d'une grosseur crurale prête à fistuliser.

Le 8 février, à droite le ganglion a le même volume et au point d'inoculation une fistule est en évolution.

Pas de réaction ganglionnaire à gauche.

Mort le 10 février.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : à droite, nous trouvons une poche crurale caséuse au point d'inoculation, un ganglion 10 mm. $\times$ 8 et une chaîne de petits ganglions de 2 mm. de diamètre ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : à droite, un ganglion 10 mm. $\times$ 7.

Rate : hypertrophiée. 27 mm. $\times$ 10, granuleuse.

Foie : volume normal, l'extrémité d'un lobe est blanche et dure.

Poumons : Aspect normal.

COBAYE 1

Examen des poids.

Poids initial	660 gr.
Poids minimum	460 gr.
Poids maximum.....	poids initial.
Poids final	555 gr.
Perte de poids	105 gr. (— 15,9 %).

Mort le 5 avril (103 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 19 janvier : Nous notons, à droite, la présence d'un ganglion du volume d'un petit pois.

Le 9 février : A droite, ganglion identique ; grosse poche proéminente prête à fistuliser.

Le 25 février : A droite, le ganglion a les dimensions d'un pois et une

fistule est ouverte ; à gauche, ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

Le 5 mars : à droite, le ganglion est identique ; la fistule ouverte forme un chancre de 7 mm. de diamètre, suintant, à pus non caséeux, opalescent.

Le 26 mars : A droite, deux ganglions de la grosseur d'un petit pois et d'un grain de chanvre ; une fistule sanguinolente et caséuse mesurant 15 mm. × 7 est ouverte.

Mort le 5 Avril.

Résultats de l'autopsie.

Ascite abondante et sanguinolente ; à droite, la fistule forme une crevasse ouverte et sanguinolente.

Ganglions inguinaux : à droite, deux ganglions caséeux 10 mm. × 6 12 mm. × 6 ; et deux scléreux 3 mm. × 2, 3 mm. × 1,5 ; à gauche, un ganglion hémorragique 3 mm. × 2.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux 13 mm. × 10 ; à gauche, un ganglion scléreux, blanc nacré 9 mm. × 6.

Rate : Fortement hypertrophiée, 50 mm × 25, présentant des lésions blanches caséuses.

Foie : Hypertrophié, marbré de larges plaques jaunes.

Poumons : Volume normal, fortement hémorragiques avec quelques lésions grises à centre caséifié.

COBAYE 6.

Examen des poids.

Poids initial	490 gr
Poids minimum	360 gr.
Poids maximum	500 gr.
Poids final	465 gr.
Perte de poids	25 gr. (— 5,1 %).

Mort le 10 mai (138 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 janvier : A droite, nous notons la présence d'un ganglion ayant le volume d'un *petit pois*.

Le 9 février : A droite, le ganglion a le volume d'un pois et une fistule apparait.

Le 17 mars : A droite, le ganglion a le volume d'une *petite noisette* ; un ganglion crural de la grosseur d'un pois est apparu ; la fistule se sèche (traces de caséum).

Le 29 avril : A droite, le ganglion crural s'est ouvert et laisse une petite cicatrice suintante au dehors.

Mort le 10 mai.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, une masse ganglionnaire 28 mm $\times$ 9 ; à gauche deux ganglions de 4 et 2 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséux 15 mm. $\times$ 10 ; à gauche, un ganglion scléreux 8 mm. $\times$ 4,5.

Rate : Très hypertrophiée, 47 mm. $\times$ 23, friable, présentant quelques lésions discrètes.

Foie : Très hypertrophié, attaqué en quelques régions.

Poumons : Hémorragiques, présentant peu de lésions, l'une d'entre elles caséuse.

Dans l'ensemble, l'autopsie de cet animal traité montre une *tuberculose fibreuse*.

COBAYE 4

Examen des poids.

Poids initial	410 gr.
Poids minimum	350 gr.
Poids maximum.....	530 gr.
Poids final	470 gr.
Augmentation de poids	60 gr. (+ 14,6 %).

Sacrifié le 10 mai (138 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 19 janvier : A droite, présence d'un ganglion du volume d'un petit pois ; à gauche, un ganglion de la même grosseur.

Le 15 février : Le ganglion a la grosseur d'un pois chiche, à droite, et une fistule qui était ouverte au point d'inoculation est en voie de cicatrisation.

Le 2 avril : A droite, deux ganglions du volume d'un pois chiche chacun ; à gauche, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

Le 7 mai : A droite, deux ganglions ayant les dimensions d'une grosse noisette et d'un pois accolés, et une fistule suintante mesurant 13 mm. $\times$ 5 est ouverte ; à gauche, deux ganglions formant deux petits pois.

Sacrifié le 10 mai.

Résultats de l'autopsie.

A droite, se trouve une fistule formant une large échancrure 14 mm. $\times$ 8 séchée extérieurement.

Ganglions inguinaux : A droite, une masse ganglionnaire caséifiée 40 mm. $\times$ 10 ; à gauche, deux ganglions scléreux non caséifiés 15 mm. $\times$ 10 et 10 mm. $\times$ 8.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion hyalin 10 mm. $\times$ 5 ; à gauche, un ganglion 15 mm. $\times$ 11.

Rate : Très hypertrophiée 48 mm. $\times$ 32, sans lésions apparentes.

Foie : Très hypertrophié.

Poumons : Volume normal, présentant d'assez nombreuses granulations grises à centre non caséifié.

COBAYE 2

Examen des poids.

Poids initial	570 gr.
Poids minimum	370 gr.
Poids maximum.....	645 gr.
Poids final	600 gr.
Augmentation de poids	30 gr. (+ 5,2 %).

Sacrifié le 10 mai (138 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 janvier : A droite, un ganglion du volume d'un petit pois et une nodosité prête à fistuliser.

Le 15 février : A droite, le ganglion a les dimensions d'un pois chiche, la fistule est ouverte et sanguinolente.

Le 5 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un flageolet ; la fistule, bordée d'un liseré rouge a une ouverture de 4 mm. de diamètre.

Le 26 mars : A droite, le ganglion a les dimensions d'une noisette, la fistule, largement échancrée se sèche.

Le 7 mai : A droite, ganglion identique et large plaie crurale 10 mm. $\times$ 5, rosée avec quelques pointes de caséum.

Sacrifié le 10 mai.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, masse ganglionnaire caséifié 28 mm. $\times$ 10 ; à gauche, deux ganglions hyalins 15 mm. $\times$ 8, 8 mm. $\times$ 5.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion caséeux de 4 mm. de diamètre ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux 12 mm. $\times$ 8 ; à gauche, néant.

Rate : Hypertrophiée 35 mm. $\times$ 20, sans lésions apparentes.

Foie : Très hypertrophié, présentant quelques granulations grises.

Poumons : Volume normal, présentant quelques rares granulations grises.

Dans cette série, les cobayes 5, 3, 7, 8 et 9 sont morts très tôt, nous avons noté l'apparition, à droite, d'un ganglion de la grosseur d'un pois 27 jours après la tuberculisation chez le 9. Les animaux 7, 8 et 9 présentaient, à l'autopsie une rate hypertrophiée avec quelques lésions.

Nous pouvons déjà remarquer, dans ce premier groupe d'animaux, le grande chute de poids qui a suivi la tuberculisation (— 44, 1 °/o chez le 9).

Pour les cobayes 1, 6, 4 et 2, il nous sera difficile d'apprécier les résultats obtenus, tous les témoins étant morts très antérieurement.

Nous noterons cependant la survie manifeste des animaux traités, le 1 et le 6 sont morts après 103 et 138 jours de vie utile (chez les témoins, la durée de vie utile n'a pas dépassé 67 jours) ; les animaux traités 4 et 8 ont été sacrifiés après 138 jours de vie utile.

Le ganglion inguinal droit du volume d'un pois est apparu 27 ou 34 jours après la tuberculisation, dans le même temps que chez les témoins.

Nous avons eu dans tous les cas, chez les traités, au point d'inoculation, une grosse fistule, véritable chancre à bords taillés à pic, qui ne s'est jamais refermée. A gauche, nous n'avons noté, dans l'ensemble, aucune réaction ganglionnaire.

La courbe des poids a évolué, pendant plus de 2 mois après l'inoculation en dessous du poids initial.

La présence de ces gros chancres d'inoculation, à suppuration accentuée, les ganglions droits fortement réactionnels (gros seur d'une noisette), l'hypertrophie de la rate et l'envahissement plus ou moins grand de la rate, du foie et des poumons, nous font penser, *qu'au début les poisons du vaccin se sont surajoutés à la toxicité du B. K. Ratti, par la multiplication des germes* et que dans la suite, il s'est établi une phagocytose intense que traduit l'hypertrophie ganglionnaire. Une certaine résistance a été conférée aux animaux, car on note, en général, une reprise très nette du poids entre le 2ème et le 3ème mois qui a suivi la tuberculisation ; elle est surtout nette chez les cobayes 4 et 2.

DEUXIÈME PARTIE

Les indications, apportées par les résultats qui précèdent, nous ont incité à effectuer une nouvelle série d'essais de vaccination préventive et curative de nos animaux traités, en modifiant les conditions d'expérimentation.

Nous rapportons les résultats obtenus dans la deuxième partie de ce travail.

Dans cette même partie de notre mémoire, nous mentionnons également diverses autres données de notre expérimentation, à savoir l'action de traitements par extrait d'organes, par sérothérapie et sérovaccination que nous avons effectués sur le cobaye.

Tous les groupes de cobayes traités ainsi que les témoins, dont l'étude suit, ont été tuberculisés par 10.000 bacilles humains virulents, souche Ratti, le 5 Février. L'injection a été faite à la face interne de la cuisse droite.

Nous mentionnerons successivement :

1) Essais de vaccination préventive par injection de bacilles « stade jeune » (vaccin vivant huileux) trois mois avant la tuberculisation.

Dans ce groupe des cobayes « prémunis », nous avons établi deux sous groupes :

a) cobayes prémunis à 75 millions de germes.

b) cobayes prémunis à 400 millions de germes.

2) Essais de vaccination curative par injections de doses relativement faibles de bacilles morts (vaccin A) chez le cobaye.

3) Action de l'injection de rate de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye.

4) Action de l'injection de sérum de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye.

5) Essais de vaccination et de sérothérapie simultanées curatives après établissement de l'allergie des animaux tuberculisés (vaccin A et sérum de lapin immunisé.)

ÉTUDE DES COBAYES

TÉMOINS AUX DIVERSES SÉRIES PRÉCÉDEMMENT INDIQUÉES

Le 5 février, ont été tuberculisés, dans les mêmes conditions que les autres groupes d'animaux de cette série, un lot de cobayes qui ne reçurent par la suite aucun traitement et servirent de témoins.

Cobayes Témoins (pl. I)

13 cobayes : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15.

Le cobaye 13 meurt le 10 février.

Le cobaye 4 meurt le 28 février (23 jours de vie utile). Perte de poids : — 14, 6 %. A l'autopsie, il y a un léger épanchement d'ascite ; ganglion inguinal droit, 2mm de diamètre ; ganglion lombaire droit scléreux, 10 mm × 6 ; rate hypertrophiée 33mm × 13, non granuleuse ; poumons et foie, aspect normal.

Le cobaye 8 meurt le 28 février. (23 jours de vie utile). Perte de poids : — 20 %. A l'autopsie, un ganglion inguinal droit hyalin de 1mm de diamètre ; un ganglion lombaire droit présentant une pointe blanc crayeux 4,5mm × 3 ; les organes ont un aspect normal.

COBAYE 6

Examen des poids (Planche I, fig. I)

Poids initial	360 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum	440 gr.
Poids final	290 gr.
Perte de poids	70 gr. (— 19,4 %).

Mort le 4 juin (119 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 17 mars : A droite, une fistule est ouverte au point d'inoculation ; un ganglion inguinal à la grosseur d'un grain de chanvre.

Le 26 mars : A droite, présence d'un ganglion inguinal qui a le volume d'un *petit pois* ; la fistule est en évolution.

Le 7 mai : A droite, deux ganglions l'un de la grosseur d'un flageolet, l'autre d'un grain de chanvre ; la fistule caséuse a un diamètre de 4 mm. ; à gauche un ganglion du volume d'un petit pois.

Le 1er juin : A droite, la ganglion a la forme d'un pois, la fistule est séchée ; à gauche, la ganglion a le même volume.

Résultats de l'autopsie.

Ascite légère ; à droite, se trouve une poche caséuse fermée, ganglions inguinaux : à droite, deux ganglions 16 mm. $\times$ 8 et 9 mm. $\times$ 4 ; à gauche, deux ganglions 10 mm. $\times$ 5 et 5 mm. $\times$ 2.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséux 11 mm. $\times$ 6 ; à gauche, un ganglion scléreux 6 mm. $\times$ 4.

Rate : Assez volumineuse 38 mm. $\times$ 20, présentant quelques rares lésions blanchâtres.

Foie : Volume normal, présentant des lésions assez nombreuses disséminées.

Poumons : Volume normal, présentant quelques rares granulations grises dont une est caséifiée.

COBAYE 11 (Pl. I. fig. I)

Examen de poids.

Poids initial	460 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum.....	475 gr.
Poids final	310 gr.
Perte de poids	150 gr. (— 32,6 %).

Mort le 31 mai (115 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 5 mars : A droite, présence d'un ganglion ayant le volume d'un petit pois ; nodosité au point d'inoculation.

Le 29 avril : A droite, le ganglion a la grosseur d'une noisette ; une fistule caséuse est en évolution.

Le 23 mai : A droite, la ganglion a les dimensions d'un pois ; une grosse fistule 10 mm. $\times$ 15 et 5 mm de profondeur est en évolution.

Mort le 31 mai.

Résultats de l'autopsie.

Ascite légère, flatulence intestinale.

Ganglions inguinaux : A droite, à côté du chancre d'inoculation, les ganglions inguinaux ont fistulisé ; il reste une chaînette de ganglions de 4 à 5 mm. de diamètre ; à gauche, deux ganglions de 2 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséux de 3 mm. de diamètre ; à gauche, néant.

Rate : Hypertrophiée 32 mm. $\times$ 15 présentant des surélévations granuleuses, non caséuses de 4 à 5 mm. de diamètre.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Volume normal, présentant des granulations grises assez nombreuses et une lésion blanchâtre au lobe supérieur droit.

COBAYE 15

Examen des poids.

Poids initial	575 gr.
Poids minimum	340 gr.
Poids maximum.....	poids initial
Poids final	410 gr.
Perte de poids	165 gr. (— 28 %).

Mort le 20 mai (104 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 17 mars : A droite, le ganglion a la grosseur d'un grain de chanvre ; nous notons une chute de poils (période épidémique où de nombreux cobayes moururent).

Le 16 avril : Les poils précédemment tombés repoussent ; à droite, présence d'un ganglion du volume d'un petit pois avec empâtement.

Le 7 mai : A droite, un ganglion de la grosseur d'un gros pois, une fistule est en voie de cicatrisation ; à gauche, un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

Mort le 20 mai.

Résultats de l'autopsie.

Ascite très abondante et une fistule séchée extérieurement à laquelle correspond une poche pleine de caséum jaune et sec.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséux 12 mm. $\times$ 8 ; à gauche, un ganglion translucide hémorragique de 3 mm. de diamètre.

Rate : Très hypertrophiée 50 mm. $\times$ 25, sur 6 mm. d'épaisseur présentant des renflements granuleux, quelques-uns caséux.

Foie : Assez nombreuses taches jaunâtres sur les bords.

Poumons : Hypertrophiés, hémorragiques, mais d'apparence saine, avec une seule granulation blanchâtre.

COBAYE 1

Examen des poids (Pl. I fig. I).

Poids initial	460 gr.
Poids minimum	420 gr.
Poids maximum.....	590 gr.
Poids final	490 gr.
Augmentation de poids	30 gr. (+ 6,5 %).

Sacrifié le 15 juin (130 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 2 avril : A droite, un ganglion du volume d'un petit pois ; à gauche un ganglion du volume d'un très petit pois.

Les ganglions augmentent de volume.

Le 11 juin : A droite, trois ganglions du volume d'un petit pois chacun ; à gauche, trois ganglions plus petits.

Sacrifié le 15 juin.

Résultats de l'autopsie.

A droite, une poche fermée caséuse enkystée.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 9 mm. $\times$ 5 ; à gauche, un ganglion 10 mm. $\times$ 6.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 7 mm $\times$ 3 ; à gauche, 2 ganglions 9 mm. $\times$ 4 et 5 mm. $\times$ 2,5.

Rate : Très hypertrophiée 50 mm. $\times$ 20, sans granulations apparentes

Foie : Volume normal, présentant une lésion blanchâtre.

Poumons : Volume normal, quelques rares granulations grises.

COBAYE 3 (Planche I, fig. I)

Examen des poids.

Poids initial	330 gr.
Poids minimum	260 gr.
Poids maximum.....	490 gr.
Poids final	poids initial.

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, un ganglion du volume d'un petit pois, et une nodosité, au point d'inoculation, qui fistulise.

Le 29 avril : A droite, le ganglion a la grosseur d'un pois, une fistule caséuse est ouverte au point d'inoculation.

Le 23 mai : A droite, deux ganglions du volume d'un pois chacun, la fistule forme une nodosité.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

A droite, grosse poche 18 mm. $\times$ 10 ayant fistulisé, pleine de pus caséeux.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséeux 14 mm. $\times$ 8 ; à gauche, un ganglion de 3 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 4 mm. $\times$ 3 ; à gauche un ganglion scléreux 8 mm. $\times$ 6.

Rate : Très hypertrophiée, présentant des lésions assez nombreuses dont quelques-unes caséuses.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Volume normal, présentant des granulations grises abondantes, légèrement surélevées, se caséifiant au centre.

COBAYE 5

Examen des poids.

Poids initial	350 gr.
Poids minimum	285 gr.
Poids maximum	470 gr.
Poids final	380 gr.
Augmentation de poids	30 gr. (+ 8,5 %)

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, un ganglion du volume d'un petit pois.

Le 23 mai : A droite, le ganglion à la grosseur d'un pois ; à gauche un ganglion du volume d'un petit pois.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

A droite, une poche allongée fermée caséuse au point d'inoculation.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 10 mm. $\times$ 6 ; à gauche, un ganglion de 2 mm. de diamètre.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion de 9 mm. de diamètre ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 7 mm. $\times$ 5 ; à gauche un ganglion 5 mm. $\times$ 4.

Rate : Très hypertrophiée 65 mm $\times$ 28, marbrée de lésions dont quelques-unes sont caséuses.

Foie : Hypertrophié.

Poumons : Volume normal, présentant des granulations grises assez nombreuses, exceptionnellement caséuses ; ganglion trachéo-bronchique 15 mm $\times$ 9.

COBAYE 14

Examen des poids (Planche I, fig. II)

Poid initial	560 gr.
Poids minimum	430 gr.
Poids maximum.....	595 gr.
Poids final	550 gr.
Perte de poids	10 gr. (—1,7 %).

Sacrifié le 15 juin (130 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 5 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un *petit pois*.

Le 2 avril : A droite, ganglion de la grosseur d'un pois ; une nodosité fistulise au point d'inoculation.

Le 23 mai : A droite, le ganglion a la grosseur d'une noisette ; une fistule caséuse est en évolution.

Sacrifié le 15 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, une chaînette de ganglions caséux de 5 à 10 mm. de diamètre, noyés dans masse adipeuse ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, néant ; à gauche, un ganglion scléreux 9 mm. × 5.

Rate : Très hypertrophiée 50 mm. × 25, présentant de grosses lésions blanchâtres de 2 à 12 mm. de diamètre.

Foie : Hypertrophié, présentant quelques lésions rares.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, quelques rares granulations grises.

COBAYE 2

Examen des poids.

Poids initial	450 gr.
Poids minimum	325 gr.
Poids maximum.....	550 gr.
Poids final	470 gr.
Augmentation de poids	20 gr. (+ 4 %).

Sacrifié le 17 juin (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, deux ganglions ayant le volume d'un *petit pois*.

Le 23 mai : A droite, trois ganglions du volume d'un pois chacun ; à gauche, néant.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 12 mm. $\times$ 7 ; à gauche néant.

Ganglions lombaires : Pas visibles.

Rate : Hypertrophiée 50 mm. $\times$ 25, granuleuse, présentant quelques lésions caséeuses.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Volume normal, quelques lésions grises non caséifiées.

COBAYE 10

Examen des poids (Planche I, fig. II)

Poids initial	430 gr.
Poids minimum	420 gr.
Poids maximum.....	600 gr.
Poids final	560 gr.
Augmentation de poids	130 gr. (+ 30,2 %).

Sacrifié le 15 juin (130 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un *petit pois*.

Le 7 mai : A droite, deux ganglions, l'un du volume d'un pois, l'autre d'un grain de chanvre ; une fistule se sèche, au point d'inoculation.

Sacrifié le 15 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion noyé dans masse adipeuse 12 mm. $\times$ 7 ; à gauche, un ganglion de 1 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions caséeux de 3 et 5 mm. de diamètre ; à gauche un ganglion scléreux de 8 mm.

Rate : Hypertrophiée 40 $\times$ 14, présentant deux boursoflures de 4 mm. de diamètre.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Aspect normal ; présence de ganglions trachéo-bronchiques scléreux 12 mm. $\times$ 9 et 10 mm. $\times$ 8.

COBAYE 9

Examen des poids (Planche I, fig. II).

Poids initial	260 gr.
Poids minimum	poids initial
Poids maximum.....	430 gr.
Poids final	400 gr.
Augmentation de poids	140 gr. (+ 53,8 %).

Sacrifié le 17 juin (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 17 mars : A droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

Le 16 avril : A droite, le ganglion a le volume d'un *petit pois* ; une fistule est ouverte au point d'inoculation.

Le 7 mai : A droite, une masse ganglionnaire de 10 mm. de diamètre la fistule est séchée.

Aucun changement par la suite.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséeux de 16 mm. de diamètre ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux 12 mm. $\times$ 8.

Rate : Légèrement hypertrophiée 40 mm. $\times$ 15, présentant quelques boursoflures non caséuses à peine visibles.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Volume normal, présentant quelques très rares granulations grises peu visibles.

Chez ces animaux témoins, nous avons constaté que le ganglion inguinal droit a atteint le volume d'un *petit pois* :

28 jours après la tuberculisation chez les 11 et 14

49 jours » » » chez les 6, 3, 5, 2 et 10.

70 jours » » » chez les 15, 1 et 9.

Chez la plupart d'entre eux, une fistule est apparue au point d'inoculation au cours du 2ème mois qui a suivi la tuberculisation.

Les courbes de poids (pl. I) nous montrent, chez le 11 et le 6 une courbe classique évoluant au dessous du poids initial, c'est-à-dire chute du poids après la tuberculisation (durée 20 jours), puis remontée légère et de nouveau chute lente et mort.

Chez le 1 et le 3, nous assistons à une chute (durée 20 jours), puis à une montée de poids (+ 48, 4 % chez le 3) qui atteint son maximum 2 mois et 10 jours après la tuberculisation, puis chute plus ou moins rapide (au-dessous du poids initial pour le 1) d'une durée de 2 mois.

Chez le 15, évolution du poids en dessous du poids initial,

avec une légère remontée de 1 mois, quarante jours après la tuberculisation, puis chute et mort.

Chez le 5, nous avons une courbe voisine, avec stabilisation du poids autour de + 28, 5 %.

Chez le 14, nous avons une courbe voisine également avec une stabilisation du poids autour du poids initial.

Chez le 2, nous assistons à une première chute du poids d'une durée de 20 jours, suivie d'une première remontée de 1 mois et 6 jours, puis nous avons une 2ème chute, puis une 2ème remontée et une 3ème chute, mais ces dernières au-dessous du poids initial (durée de la stabilisation : 2 mois).

Enfin chez le 9 et le 10, nous n'avons pas de 1ère chute après la tuberculisation, mais au contraire une stabilisation de 1 mois et 9 jours, puis une montée de 1 mois environ suivie d'une stabilisation plus ou moins élevée atteignant 65, 3 % chez le 9. Ce témoin est un cas aberrant : il avait un faible poids au moment de la tuberculisation, la croissance a dû influencer sur la courbe du poids.

En résumé, nous voyons que la 1ère chute après la tuberculisation a duré en moyenne 20 jours, que la remontée qui a suivi cette chute a duré en moyenne de 1 mois à 2 mois, et qu'enfin la 2e chute a duré de 1 mois $\frac{1}{2}$ à 2 mois.

A l'autopsie, ces animaux témoins avaient la rate très touchée et fort hypertrophiée, le foie relativement peu atteint ; les poumons présentaient des granulations grises.

I) Groupe des cobayes « prémunis »

Essais de vaccination préventive par injection de bacilles vivants « stade jeune » en milieu huileux trois mois avant la tuberculisation.

L'expérimentation a porté sur deux séries d'animaux : dans un lot, les animaux ont reçu 75 millions de bacilles dans l'autre, les animaux ont reçu 400 millions de bacilles.

SÉRIE A (75 millions de germes)

20 cobayes : 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 6', 6, 7, 8, 9, 10, 10', 11, 11', 12, 12', 13.

Traitement : ces animaux ont reçu, le 30 octobre 75 millions de bacilles vivants peu virulents « stade jeune » en suspension dans l'huile d'olive-lanoline-glucose. L'injection a été faite par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse gauche.

Tuberculisation : elle a eu lieu le 5 février, soit environ trois mois après la prémunition, à l'aide de 10.000 B. K. humains souche Ratti, parallèlement aux témoins.

13 animaux sont morts avant la tuberculisation, soit d'épidémie, soit de froid et n'ont par conséquent pas été utiles pour la suite de l'expérimentation.

Le cobaye 6 meurt le 22 novembre

»	»	10	»	»	18 décembre	(perte de poids : — 43 %)
»	»	10'	»	»	27 »	(» » » — 51 %)
»	»	8	»	»	31 »	(» » » — 13,1 %)
»	»	5	»	»	5 janvier	(» » » — 42 %)
»	»	2	»	»	5 »	(» » » — 35 %)
»	»	3	»	»	5 »	(» » » — 46 %)
»	»	2'	»	»	6 »	(» » » — 43 %)
»	»	11	»	»	6 »	(» » » — 41,2 %)
»	»	4	»	»	6 »	(» » » — 41,8 %)
»	»	12	»	»	18 »	(» » » — 33,8 %)
»	»	3'	»	»	1 février	(» » » — 42,2 %)
»	»	6'	»	»	6 »	(» » » — 16,6 %)

L'autopsie de ces animaux a montré des organes normaux; nous avons noté la présence d'une poche caséuse à l'endroit de l'injection, chez la plupart d'entre eux. Les ganglions inguinaux gauches étaient hyalins, translucides et très petits.

Les cobayes 7 et 11' tuberculisés le 5 février sont morts le 28 février (soit 23 jours après l'inoculation) des suites d'une épidémie. Leur autopsie n'a révélé que des ganglions légèrement hypertrophiés; les organes avaient un aspect normal.

Animaux utiles pour l'expérimentation :

Cobayes : 1, 12', 1', 9, 13.

VARIATIONS DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE
DE VACCINATION

DATES	1	12'	9	13	1'
<i>Poids initial</i>	420	410	510	460	380
8 novembre	380	400	485	420	420
22 novembre	420	440	490	470	415
16 décembre	385	390	460	490	455
7 janvier	450	320	420	430	400
14 janvier	440	350	490	480	480
24 janvier	410	340	450	445	460
4 février	385	320	450	440	465
Perte de poids	359	90	60	20	
%	(— 9,5 %	— 24,9	— 11,7	— 6,5	
Augmentation de poids					85
%					+ 22,3 %

Tous ces animaux présentaient une chute de poids au moment de la tuberculisation; seul le cobaye 1' présentait une augmentation de poids.

Nous avons noté une très légère hypertrophie ganglionnaire à gauche, pendant la période de prémunition (grosseur des ganglions un grain de millet ou un grain de chanvre, ainsi que l'apparition de nodules indurés, à l'endroit de l'injection, qui ont fistulisé ensuite 1 mois $\frac{1}{2}$ après l'injection (Cobayes 13, 1' 12' et 1) (Confert à ce sujet Mlle PENN, 1936 et MASSALOUX, 1938).

COBAYE 1

Examen des poids (Planche II, figure III).

Poids initial (1)	385 gr.
Poids minimum	350 gr.
Poids maximum.....	610 gr.
Poids final	570 gr.
Augmentation de poids	185 gr. (+ 44 %).

Sacrifié le 15 juin (130 jours de vie utile après la tuberculisation)

Examen des ganglions inguinaux.

Le 7 mai : A droite, nous notons la présence d'un ganglion du volume d'un pois.

Aucun changement dans l'évolution ganglionnaire jusqu'à la mort de l'animal.

Sacrifié le 15 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite et à gauche noyés dans masse adipeuse.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion caséux 10 mm. $\times$ 6.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséux 7 mm. $\times$ 4 ; à gauche, un ganglion caséux 12 mm. $\times$ 9.

Rate : hypertrophiée 45 mm. $\times$ 20 présentant des lésions de 4 à 10 mm. de diamètre.

Foie : Volume normal, portant des lésions à l'extrémité d'un lobe.

Poumons : Volume normal ; quelques lésions grises à début de caséification.

COBAYE 12'

Examen des poids.

Poids initial	320 gr.
Poids minimum	poids initial.
Poids maximum.....	495 gr.
Poids final	340 gr.
Augmentation de poids	20 gr. (+ 6,2 %).

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 15 février : A droite, empâtement du ganglion.

Le 25 février : A droite et à gauche, un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

(1) Dans l'examen des poids des animaux des séries préventives, nous avons pris comme poids initial le poids des animaux au moment de la tuberculisation.

Le 26 mars : A droite, un ganglion de la grosseur d'un petit pois allongé.

Le 1 juin : A droite, une fistule est ouverte; le ganglion inguinal a la taille d'un gros pois ; à gauche, deux ganglions de la grosseur de deux grains de millet.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

A l'intérieur de la cuisse droite se trouve une grosse poche qui a fistulisé mesurant 20 mm. $\times$ 15.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 10 mm. $\times$ 5 ; à gauche, deux ganglions 5 mm $\times$ 4 et 5 mm. $\times$ 3.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion 11 mm. $\times$ 9.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséux de 14 mm. de diamètre ; à gauche, un ganglion scléreux 11 mm. $\times$ 6.

Rate : Très hypertrophiée 45 mm. $\times$ 24, présentant de grosses lésions, mais lésions bien circonscrites.

Foie : Apparence saine.

Poumons : Volume normal, présentant d'assez rares granulations grises.

COBAYE 1'

Examen des poids.

Poids initial	465 gr.
Poids minimum	340 gr
Poid maximum	580 gr.
Poids final	420 gr.
Perte de poids	45 gr. (— 11,8 %).

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, nous notons la présence d'un ganglion du volume d'un petit pois.

Ce ganglion atteindra le 11 juin le volume d'une noisette ; à gauche pas de réaction.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

A droite, une poche caséuse fermée 22 mm. $\times$ 10.

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséux 11 mm $\times$ 8, et 8 mm. $\times$ 4.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion caséux 14 mm. $\times$ 10.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 10 mm. $\times$ 6 ; à gauche, un ganglion 9 mm. $\times$ 6.

Rate : Hypertrophiée 33 mm. $\times$ 15, présentant des boursouflures.

Foie : Volume normal, quelques rares lésions.

Poumons : Non hypertrophiés, présentant quelques lésions grises non caséuses.

COBAYE 9

Examen des poids (Planche II, fig. III).

Poids initial	450 gr.
Poids minimum	400 gr.
Poids maximum.....	580 gr.
Poids final	500 gr.
Augmentation de poids	50 gr. (+ 9,7 %).

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 17 mars : A droite, nous notons la présence d'un ganglion du volume d'un *petit pois* qui atteindra la grosseur d'une noisette le 11 juin.

Le 29 avril, une nodosité a fistulisé à droite.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

L'autopsie révèle une forte réaction ganglionnaire.

Ganglions inguinaux : A droite, trois ganglions caséux 10 mm. $\times$ 6, 5 mm. $\times$ 5 et 16 mm. $\times$ 12 ; à gauche, néant.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion de 10 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséux 14 mm. $\times$ 11 ; à gauche, un ganglion scléreux porcelainé 14 mm. $\times$ 10.

Rate : Très hypertrophiée 50 mm. $\times$ 20, présentant des boursouflures volumineuses, non caséifiées, sauf l'une d'entre-elles.

Foie : Quelques lésions discrètes, volume normal.

Poumons : Volume normal, présentant des granulations grises assez rares ; un ganglion trachéo-bronchique 10 mm. $\times$ 6.

COBAYE 13

Examen des poids.

Poids initial	440 gr.
Poids minimum	355 gr.
Poids maximum.....	615 gr.
Poids final	500 gr.
Augmentation de poids..	60 gr (+ 15,1 %).

Sacrifié le 17 juin (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 15 février : A droite, apparait un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre

Le 29 avril : A droite, le ganglion a le volume d'un pois et une nodosité se forme au point d'inoculation. Cette nodosité fistulise le 11 juin.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 11 mm. $\times$ 7.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 10 mm. $\times$ 8 ; à gauche, un ganglion 9 mm. $\times$ 5.

Rate : Hypertrophiée 45 mm. $\times$ 20, présentant des lésions assez visibles, légèrement proéminentes, l'une d'entre elles caséifiée.

Foie : Volume normal, légèrement atteint sur les bords.

Poumons : Volume normal, présentant des granulations non caséifiées.

Dans cette série, nous avons constaté qu'un ganglion inguinal du volume d'un pois est apparu à droite :

40 jours après l'inoculation chez le 9

49 » » » » » 12' et le 1'

83 » » » » » 1

90 » » » » » 13

Il y a eu un retard assez marqué, pour l'ensemble, dans l'apparition ganglionnaire chez les prémunis par rapport aux témoins (28 à 70 jours) ; à l'autopsie, nous avons noté chez les prémunis une hypertrophie ganglionnaire plus forte que chez les témoins (réaction phagocytaire plus active probable).

La courbe des poids nous indique une ière chute après la tuberculisation :

de 20 jours pour le 13 (—16, 3 %) et le 9 (—9, 8 %)

de 30 » » » 1 (—8, 3 %)

de 39 » » » 1' (—32, 8 %)

Pour le cobaye 12', il n'y a pas eu de chute après la tuberculisation.

La moyenne du pourcentage de chute du poids après la tu-

berculisation, est de — 12, 9 % chez les prémunis, alors qu'elle est de — 16,2 % chez les témoins.

La courbe des poids subit ensuite pour tous, une montée d'une durée de 30 à 50 jours, puis une stabilisation de 2 mois, et sauf chez le 1^{er} où il y a une 2^{ème} chute au-dessous du poids initial, la 2^{ème} chute se fait au-dessous du poids initial.

Il y a donc chez les animaux prémunis un avantage sur les témoins dans la courbe de stabilisation des poids après la 1^{ère} chute et la remontée.

A l'autopsie, nous n'avons pas noté une grande différence avec les animaux témoins. Les lésions de la rate étaient très développées comme chez les témoins, les poumons étaient touchés ; cependant, il y a lieu de remarquer chez les prémunis une réaction ganglionnaire plus intense (hypertrophie ganglionnaire plus développée que chez les témoins).

Dans cette expérimentation, la prémunition effectuée 3 mois avant la tuberculisation ne semble pas avoir procuré un état d'immunité comparable à celui obtenu par une prémunition faite au moyen du même microbe — en milieu aqueux, il est vrai — réalisée 1 mois seulement avant l'inoculation d'épreuve (confert à ce sujet A. HOLLANDE, 1938).

SÉRIE B (400 millions de germes)

9 cobayes : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Traitement : Ces animaux ont reçu le 6 novembre 400 millions de bacilles vivants, peu virulents « stade jeune » en suspension dans l'huile lanoline-glucose. L'injection a été faite par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse gauche.

Tuberculisation : Elle a eu lieu, comme précédemment, le 5 février, soit environ trois mois après la prémunition, à l'aide de 10.000 B. K., humains virulents souche Ratti, parallèlement aux témoins.

Le cobaye 6 meurt le 25 novembre

»	»	2	»	»	7 décembre	(perte de poids : — 25 %)
»	»	8	»	»	9 »	(» » » — 48,5 %)
»	»	1	»	»	14 »	(» » » — 65 %)
»	»	3	»	»	21 »	(» » » — 36 %)
»	»	4	»	»	1 ^{er} février	(» » » — 46 %)

À l'autopsie, ces animaux présentaient des organes sains, normaux ou légèrement hypertrophiés ; les ganglions inguinaux gauches étaient très légèrement hypertrophiés.

Ces animaux sont morts pendant la période de prémunition, avant d'être inoculés, et par suite n'ont pu être utiles pour la suite de l'expérimentation. Cependant il semble que la toxicité du vaccin (par le grand nombre de germes injectés), se soit surajoutée aux effets de l'épidémie ou de l'alimentation.

Le cobaye 9 meurt le 24 février, soit 19 jours après la tuberculisation ; à l'autopsie, les ganglions inguinaux gauches étaient légèrement hypertrophiés, non caséeux, la rate et les poumons étaient sains.

Animaux utiles pour l'expérimentation

VARIATION DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE DE VACCINATION

DATES	COBAYE 5	COBAYE 7
<i>Poids initial</i>	410	400
22 novembre	425	380
16 décembre	430	390
7 janvier	410	350
24 janvier	390	330
4 février	365	335
Perte de poids	45 — 10,9 %	65 — 16,7 %

Ces deux cobayes ont subi une chute de poids — 10,9 % et — 16,7 % du fait de la prémunition datant de 3 mois environ.

Le cobaye 5 a eu le 16 décembre une fistule à la cuisse gauche

au point d'injection ; cette fistule était cicatrisée au moment de la tuberculisation.

Le cobaye 7 a présenté le 22 novembre, au point d'injection à la cuisse gauche, une grosseur qui s'est résorbée spontanément sans fistuliser.

COBAYE 5

Examen des poids (Planche II, fig. IV).

Poids initial	365 gr.
Poids minimum.....	285 gr.
Poids maximum.....	470 gr.
Poids final	330 gr.
Perte de poids	35 gr. (— 8,2 %).

Sacrifié le 17 juin (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, nous notons la présence d'un ganglion du volume d'un *petit pois*.

Ce cobaye a été atteint au mois de mars de l'épidémie qui sévissait parmi nos cobayes (perte de poils abondante). Peu avant d'être sacrifié, sa patte arrière droite était complètement paralysée, avec une grosseur proéminente vers l'anus ; une fistule au point d'inoculation, à droite, était légèrement suintante.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséeux 12 mm. $\times$ 8 ; à gauche, trois petits ganglions de 3 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux 8 mm. $\times$ 5.

Rate : Très hypertrophiée 55 mm. $\times$ 25, présentant des lésions blanchâtres.

Foie : Volume normal, présentant des lésions jaunâtres plus étendues que celles de la rate.

Poumons : Volume normal, présentant des lésions petites, deux d'entre elles dans les lobes supérieurs plus développées.

COBAYE 7

Examen des poids (Planche II, fig. IV).

Poids initial	335 gr.
Poids minimum	270 gr.
Poids maximum.....	465 gr.
Poids final	435 gr.
Augmentation de poids	100 gr. (+ 24,9 %).

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : Nous notons, à droite, un ganglion de la grosseur d'un petit pois.

Le 7 mai : A droite, le ganglion a le volume d'un pois ; il existe à côté une nodosité crurale de 10 mm de diamètre non fistulisée et une fistule séchée au point d'inoculation.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions scléreux 12 mm. $\times$ 17 et 10 mm $\times$ 6 ; à gauche, ganglions très petits noyés dans la graisse.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion caséux 12 mm. $\times$ 10.

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions scléreux 10 mm. $\times$ 7 et 8 mm. $\times$ 6.

Rate : hypertrophiée 45 mm. $\times$ 20, présentant des boursofflures, lésions volumineuses, mais non caséuses.

Foie : Volume normal, une lésion à l'extrémité d'un lobe.

Poumons : Volume normal, présentant quelques lésions discrètes ; réaction trachéo-bronchique forte masse ganglionnaire 14 mm. $\times$ 11.

Chez ces animaux prémunis, nous avons noté l'apparition, à droite, d'un ganglion ayant les dimensions d'un petit pois 49 jours après la tuberculisation, sensiblement comme pour les témoins.

La courbe des poids de ces deux cobayes nous montre une rère chute de 20 jours qui suit la tuberculisation, sensiblement égale à celle observée chez les témoins.

La moyenne du pourcentage de chute du poids est de — 17,9 % alors qu'elle est de — 16,2 % chez les témoins.

Nous assistons ensuite à une remontée qui dure 1 mois et 20 jours, et la courbe se stabilise alors pendant 2 mois jusqu'à la mort, ce qui présente un avantage sur les témoins.

A l'autopsie, l'aspect de la rate et des ganglions de ces animaux ne présentaient pas de différence avec celle des témoins.

Dans l'ensemble, nous n'avons pas noté de grandes différences entre les animaux prémunis et les témoins, si ce n'est la stabilisation des poids après la remontée.

Comme nous l'avons remarqué pour les animaux prémunis par 75 millions de germes, il semble que le délai entre la prémunition et l'inoculation d'épreuve ait été trop grand pour que la prémunition empêche ou retarde l'évolution des lésions ulcéro-caséuses.

2) Groupe des cobayes traités curativement par des doses relativement faibles de bacilles morts.

Essais de vaccination curative par injections tous les 10 jours de petites doses de bacilles morts « stade jeune » (vaccin A).

Nous avons essayé dans cette série curativement, l'action de petites doses répétées de bacilles morts « stade jeune », dégraissés par l'acétone et traités par le sulfo-formol, en émulsion dans le mélange huile-lanoline-glucose.

Ces animaux ont eu pour témoins, les animaux témoins des séries précédentes tuberculisées le 5 Février.

9 cobayes : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Tuberculisation : Elle a eu lieu le 5 Février à l'aide de 10.000 bacilles humains virulents souche Ratti, pratiquée dans les mêmes conditions que pour les groupes précédents inoculés le 5 Février, à la face interne de la cuisse droite.

Traitement : Les injections sous-cutanées de vaccin mort ont été faites à la face interne de la cuisse gauche, comme suit :

5 février	2.000.000 de B. K.	vaccin A huileux.
16 février	2.000.000 de B. K.	» » »
26 février	1.000.000 de B. K.	» » »
8 mars	1.000.000 de B. K.	» » »
24 mars	500.000 de B. K.	» » »
8 avril	500.000 de B. K.	» » »
2 mai	500.000 de B. K.	» » »
17 mai	500.000 de B. K.	» » »
1 ^{er} juin.....	500.000 de B. K.	» » »

Le cobaye 7 meurt le 28 février, soit 23 jours après la tuberculisation.

Le cobaye 6 meurt le 7 mars, soit 30 jours après la tuberculisation,

A l'autopsie, nous avons trouvé des ganglions inguinaux légèrement hypertrophiés à droite, et à peine visibles à gauche.

Les viscères avaient un aspect normal, sauf la rate chez le 6 qui présentait une granulation translucide de 1mm. de diamètre.

Ces deux animaux sont morts probablement des suites de l'épidémie du 28 février précédemment relatée.

COBAYE 5

Examen de poids (Planche III, fig. V).

Poids initial	350 gr.
Poids minimum	340 gr.
Poids maximum.....	480 gr.
Poids final	poids initial

Mort le 23 mai (107 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 25 février : A droite, apparaît un ganglion de la grosseur d'un grain de millet avec empâtement inguinal.

Le 5 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un pois.

Le 17 mars : A droite, ganglion identique ; il s'est formé une nodosité au point d'inoculation.

Le 26 mars : A droite, ganglion identique ; la nodosité est prête à fistuliser.

Le 2 avril : A droite, le ganglion atteint les dimensions d'un gros pois ; une fistule caséuse est en évolution au point d'inoculation.

Le 16 avril : A droite, ganglion identique ; très grosse fistule. A gauche, empâtement du ganglion inguinal.

Le 7 mai : A droite gros empâtement crural ; la fistule forme un gros chancre de 10 mm. de diamètre avec caséum.

Mort le 23 mai.

Résultats de l'autopsie.

Ascite légère.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 28 mm. $\times$ 10.

Ganglions lombaires : A gauche, trois ganglions 6 mm. $\times$ 4, 15 mm. $\times$ 10 et 8 mm. $\times$ 8.

Rate : Hypertrophiée 30 mm. $\times$ 15, présentant de grosses lésions sur un bord, le reste est noduleux.

Foie : Aspect granité, présentant de nombreuses lésions caséuses blanchâtres.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, présentant de nombreuses lésions caséuses blanches, d'autres grises aussi nombreuses.

COBAYE 8

Examen des poids (Planche III, fig. V).

Poids initial	235 gr.
Poids minimum	200 gr.
Poids maximum.....	325 gr.
Poids final	poids initial.

Mort le 23 mai (107 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 15 et le 25 février : Examen négatif.

Le 7 mai : A droite, nous avons noté la présence d'un ganglion qui a le volume d'un très *petit pois*, accompagné d'un ganglion de la dimension d'un grain de chanvre.

Mort le 23 mai.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 12 mm. $\times$ 4 ; à gauche deux petits ganglions de 2 et 3 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux 5 mm. $\times$ 4.

Rate : Peu hypertrophiée 30 mm. $\times$ 10, lobulée, ne présentant pas de lésions caséeuses visibles extérieurement.

Foie : Volume normal, deux petites granulations grises.

Poumons : Volume normal, présentant trois petites granulations grises.

Observation : La rate est peu hypertrophiée par rapport au témoin 5 mort le 20 mai ; les poumons et le foie sont sains extérieurement ; absence d'ascite. La mort est probablement d'origine intestinale (alimentation) et non bacillaire.

COBAYE 3

Examen des poids (Planche III, fig. V).

Poids initial	420 gr.
Poids minimum	340 gr.
Poids maximum.....	500 gr.
Poids final	340 gr.
Perte de poids	80 gr. (— 19 %).

Mort le 14 juin (129 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 25 février : A droite, un léger empâtement et un ganglion de la grosseur d'un grain de millet

Le 26 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un gros grain de chanvre ; une fistule caséeuse s'est ouverte au point d'inocuation.

Le 2 avril : A droite, le ganglion a les dimensions d'un petit pois ; la fistule caséuse est en évolution.

Le 16 avril : A droite, le ganglion a le volume d'un gros pois ; la fistule est toujours ouverte ; à gauche un ganglion de la grosseur d'un gros grain de chanvre.

Le 7 mai : A droite, le ganglion a le volume d'un petit pois autour du point d'inoculation, plusieurs abcès nodulaires.

Le 1 juin : A droite, le ganglion a la grosseur d'une noisette ; la fistule est béante (10 mm. de diamètre) ; la patte droite est paralysée.

Mort le 14 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ascite très abondante.

Ganglions inguinaux : Volumineux, caséux de 12 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : Volumineux et sclérosés 15 mm. $\times$ 12, 12 $\times$ 11

Rate : Très hypertrophiée 53 mm. $\times$ 25 présentant des plages caséuses.

Foie : Volume normal, farci de plages caséuses

Poumons : Non hypertrophiés, présentant des lésions localisées caséuses ; ganglions trachéo-bronchiques volumineux 25 mm. $\times$ 17.

COBAYE 1

Examen des poids (Planche III, fig. VI).

Poids initial	610 gr.
Poids minimum	560 gr.
Poids maximum.....	730 gr.
Poids final	700 gr.
Augmentation de poids	90 gr (+ 14,7 %).

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 5 mars : A droite, un ganglion du volume d'un pois.

Le 17 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un gros pois ; une nodosité s'est formée au point d'inoculation.

Le 26 mars : A droite, le ganglion a la grosseur d'une noisette, la nodosité également.

Le 16 Avril : A droite le ganglion a le même volume, la nodosité a fistulisé ; à gauche, un ganglion a le volume d'un petit pois.

Le 1 juin : A droite le ganglion a le volume d'une grosse noisette, la fistule est séchée, la patte droite est légèrement paralysée ; à gauche, ganglion identique.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

Très forte réaction ascitique

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséeux 14 mm. $\times$ 10 ; à gauche, un ganglion 5 mm. $\times$ 3.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux 12 mm. $\times$ 9 ; à gauche, un ganglion porcelainé scléreux 10 mm. $\times$ 7.

Rate : Hypertrophiée, épaisse, 40 mm. $\times$ 20, présentant des boursouflures et quelques lésions caséuses.

Foie : Hypertrophié, blanchâtre, intoxiqué, présentant des zones décolorées par places.

Poumons : Non hypertrophié présentant quelques lésions discrètes ; les ganglions trachéo-bronchiques mesurent 15 mm. $\times$ 9.

COBAYE 4

Examen des poids (Planche III, fig. VII).

Poids initial	295 gr.
Poids minimum	265 gr.
Poids maximum.....	520 gr.
Poids final	465 gr.
Augmentation de poids...	170 gr. (+ 57,6 %).

Sacrifié le 16 juin (131 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 17 mars : A droite, une fistule est ouverte au point d'inoculation, un ganglion inguinal à la grosseur d'un grain de millet

Le 29 avril : A droite, le ganglion a le volume d'un pois la fistule est séchée.

Le 1^{er} juin : A droite, le ganglion s'est divisé en deux, la fistule est ouverte.

Sacrifié le 16 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, poche diffuse ; deux ganglions 12 mm. $\times$ 10 et 8 mm. $\times$ 4.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion 8 mm. $\times$ 5.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 15 mm. $\times$ 10 ; à gauche un ganglion 7 mm. $\times$ 3.

Rate : Peu hypertrophiée, 32 mm. $\times$ 14 ; présentant des boursouflures sur les deux faces, à peine visibles, non caséuses.

Foie : Volume normal ; très peu touché.

Poumons : Normaux, aspect sain, deux lésions grises très légères.

COBAYE 2

Examen des poids (Planche III, fig. VII).

Poids initial	475 gr.
Poids minimum	420 gr.
Poids maximum.....	715 gr.
Poids final.....	620 gr.
Augmentation de poids	145 gr. (+ 30,5 %).

Sacrifié le 17 juin (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 5 mars : A droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

Le 26 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un gros pois, une nodosité est apparue au point d'inoculation ; à gauche, un ganglion de la grosseur d'un petit pois.

Le 23 mai : A droite, la nodosité n'a pas fistulisé et le ganglion inguinal est remplacé par un paquet ganglionnaire de 15 mm. de diamètre.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 16 mm × 11 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 12 mm. × 6 ; à gauche un ganglion 15 mm. × 9.

Rate : Hypertrophiée, 55 mm × 25 épaisse, lobulée.

Foie : Volume normal, intoxiqué, non friable

Poumons : Volume normal, présentant un semis assez nombreux de granulations grises non caséuses peu visibles.

COBAYE 9

Examen des poids (Planche III, fig. VII)

Poids initial	210 gr.
Poids minimum	poids initial.
Poids maximum.....	400 gr.
Poids final	350 gr.
Augmentation de poids	140 gr (+ 66,6 %)

Sacrifié le 17 juin (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, le ganglion inguinal a la grosseur d'un pois ; une fistule est apparue au point d'inoculation ; à gauche, le ganglion a la grosseur d'un grain de millet.

Le 7 mai : A droite, la fistule est cicatrisée, la masse ganglionnaire inguinale s'est divisée en deux ganglions, l'un de la grosseur d'un petit pois, l'autre d'un grain de chanvre.

Le 11 juin : A droite, un ganglion de la grosseur d'une noisette et deux ganglions plus petits ; à gauche, trois petits ganglions.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 6 mm. $\times$ 4 ; à gauche, un ganglion 10 mm. $\times$ 5.

Ganglions cruraux : A droite, un ganglion 13 mm. $\times$ 11.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 9 mm. $\times$ 7 ; à gauche, un ganglion 4 mm. $\times$ 3.

Rate : Hypertrophiée 50 mm. $\times$ 16, présentant des boursofflures non caséuses.

Foie : Volume normal, légèrement touché sur les bords.

Poumons : Volume normal, présentant quelques granulations grises disséminées ; ganglion trachéo-bronchique développé.

Chez les animaux de cette série, nous avons noté l'apparition du ganglion inguinal à droite, de la grosseur d'un pois.

après 28-30 jours pour le 1 et le 5,

après 46, 49 ou 56 jours pour le 2, le 9 et le 3,

enfin après 85 ou 91 jours pour le 4 et le 7.

Nous remarquons dans l'ensemble, au début, un léger retard dans l'apparition des ganglions inguinaux par rapport aux témoins ; chez les cobayes 4, 2 et 9, l'hypertrophie des ganglions inguinaux droits est demeurée longtemps peu marquée.

Les courbes de poids montrent que la chute du poids qui a suivi l'inoculation d'épreuve, d'une durée de 20 jours comme pour les témoins, est en moyenne de 8 % alors qu'elle est de 16,2 % chez les témoins.

Chez les cobayes 5, 8 et 3, nous avons des courbes classiques : après la 1^{re} chute (durée : 20 jours), une remontée de 1 mois 20 jours, puis une 2^{ème} chute de 1 mois 7 jours (remontée de 2 mois chez le cobaye 3 sacrifié).

Chez le 1 après la remontée, il y a une stabilisation au-dessus du poids initial.

Chez le 4, le 2 et le 9, nous voyons, lors de la remontée du poids, une élévation très grande du poids, allant jusqu'à 76 % et 90 % du poids initial, bien supérieure à celle du meilleur témoin (48,4 % chez le 3). Pour le cobaye 9, la remontée était de 65, 3 %, mais cet animal n'avait pas présenté au début de réaction ganglionnaire trop forte, à la fin il y avait une forte réaction ganglionnaire crurale.

A l'autopsie, nous avons noté une réaction ascitique très forte chez le 1, et dans l'ensemble, chez tous les animaux, une réaction favorable au traitement, mais la rate était touchée souvent hypertrophiée, cependant moins que chez les témoins, avec des infiltrations nodulaires surélevées non caséifiées ; la réaction des ganglions lombaires, hilaires a été parfois très forte (cobaye 3).

3) Action de l'injection de rate de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye.

Origine de la rate : la rate provenait d'un lapin prémuni trois mois auparavant avec 150 millions de bacilles vivants « stade jeune » peu virulents en émulsion dans l'huile d'olive-lanoline-glucose. L'animal a été sacrifié le 3 février et la rate prélevée aussitôt a été broyée dans l'appareil de Carrel et émulsionnée dans 5 cc d'eau physiologique à 7,5 °/o.

L'expérimentation a porté sur deux cobayes : 1 et 2.

Traitement : le 3 février, soit 2 jours avant d'être tuberculisés, les deux cobayes ont reçu par voie sous-cutanée chacun 2,5 cc de l'émulsion de la rate broyée.

Tuberculisation : elle a eu lieu le 5 février à l'aide de 10.000 B. K. humains souche Ratti, parallèlement aux témoins.

COBAYE 1

Examen des poids.

Poids initial	360 gr.
Poids minimum	280 gr.
Poids maximum.....	530 gr.
Poids final	430 gr.
Augmentation de poids	70 gr. (+ 19,4 %).

Sacrifié le 17 juin (133 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 16 avril : A droite, un ganglion de la grosseur d'un *petit pois* ; à gauche, pas de réaction.

Le 29 avril : A droite, le ganglion a la grosseur d'un pois, une fistule est apparue au point d'inoculation.

La fistule reste en évolution, le ganglion inguinal atteint la grosseur d'un flageolet. L'animal est sacrifié le 17 juin..

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions 13 mm. × 9 et 11 mm. × 7.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 13 mm. $\times$ 8 ; à gauche, 9 mm. $\times$ 5.

Rate : Peu hypertrophiée 35 mm $\times$ 20, présentant des lésions petites à contour circulaire mesurant 2 à 4 mm. de diamètre.

Foie : Non hypertrophié, présentant quelques granulations blanches.

Poumons : Non hypertrophiés, présentant quelques granulations grises.

COBAYE 2

Examen des poids.

Poids initial	430 gr.
Poids minimum	320 gr.
Poids maximum.....	545 gr.
Poids final	510 gr.
Augmentation de poids	80 gr. (+ 18,6 %).

Sacrifié le 17 juin (133 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, un ganglion du volume d'un *petit pois* et une nodosité au point d'inoculation.

Le 29 avril : A droite, le ganglion a le volume d'un pois, une fistule est ouverte au point d'inoculation.

Le 1er juin : A droite, le ganglion a la grosseur d'une noisette, la fistule est en évolution. Pas de réaction à gauche.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

A droite, une poche caséuse 17 mm. $\times$ 6.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion mou caséux 15 mm $\times$ 10 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 12 mm. $\times$ 7 ; à gauche 8 mm. $\times$ 4.

Rate : Hypertrophiée, 50 mm. $\times$ 25, présentant des plages plus ou moins circulaires avec boursouflures.

Foie : Volume normal, quelques rares granulations blanchâtres.

Poumons : Volume normal, présentant des granulations grises non caséifiées de 1 à 4 mm. de diamètre.

Nous avons noté chez ces animaux la date d'apparition du ganglion inguinal droit ayant le volume d'un pois : ce ganglion est apparu 49 ou 70 jours après l'inoculation d'épreuve, soit sensiblement dans le même temps que chez les témoins.

Nous n'avons pas eu de réaction ganglionnaire du côté gauche.

Le traitement n'a pas empêché la chute de poids (— 25,5 % et — 22,2 % 20 jours après la tuberculisation).

La remontée a été assez forte (47,2 % et 26,9 %), elle a été suivie d'une stabilisation du poids bien au-dessus du poids initial.

A l'autopsie, nous avons noté une influence favorable du traitement ; les lésions des organes avaient subi un ralentissement dans leur évolution par rapport aux témoins ; la rate et les poumons étaient peu touchés dans l'ensemble.

En résumé, nous avons chez ces animaux par rapport aux témoins une même évolution ganglionnaire ; la courbe de poids montre une chute, suivie d'une remontée assez forte et enfin nous notons une influence en apparence favorable du traitement (ralentissement de l'évolution des lésions dans les viscères). (1).

(1) Rappelons que **G. Schröder** (1937) vient d'indiquer que les lapins et cobayes tuberculeux traités par des injections sous cutanées de pulpe de rate de lapin et de veau, présentaient une transformation fibreuse de leurs lésions.

4) Action de l'injection de sérum de lapin immunisé sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye.

L'expérimentation a porté sur 3 cobayes : 1, 2, 3.

Traitement : ces animaux ont reçu le 4 Février, une injection de sérum (mêlé de globules rouges), prélevé le 3 Février sur les lapins (4 et 10) immunisés par vaccin vivant huileux peu virulent.

Les cobayes 2 et 3 ont reçu 5 cc de sérum par voie sous-cutanée. Le cobaye 1 a reçu 3 cc,5. L'injection a été faite à la face interne de la cuisse gauche.

Tuberculisat ion : Elle a eu lieu, le 5 février, à l'aide de 10.000 B. K. humains souche Ratti, parallèlement aux témoins des séries du 5 février.

COBAYE 2

Examen des poids.

Poids initial	450 gr.
Poids minimum	320 gr.
Poids maximum.....	490 gr.
Poids final	390 gr.
Perte de poids	60 gr. (— 13,3 %).

Mort le 9 mai (94 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 25 février : A droite, un ganglion du volume d'un gros grain de chanvre.

Le 17 mars : A droite, le ganglion a le volume d'un *petit pois* ; il s'est formé une nodosité au point d'inoculation,

Le 16 avril : A droite, ganglion identique ; une fistule est ouverte au point d'inoculation.

Le 7 mai : A droite, une masse ganglionnaire de 15 mm de diamètre ; la fistule largement ouverte présente un caséum épais.

Mort le 9 mai.

Résultats de l'autopsie.

A droite une poche crurale, séchée extérieurement, mesure 30 mm × 20

Ganglions inguinaux : A droite une chaîne de ganglions durs non caséeux de 6 à 8 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion dur et caséeux 12 mm. $\times$ 6 ; à gauche un ganglion dur scléreux de 5 mm. de diamètre.

Rate : Hypertrophiée 40 mm. $\times$ 20, présentant quelques lésions sans caséification.

Foie : Volume normal.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, présentant des marbrures et des taches caséifiées étendues ; ganglion trachéo-bronchique, non caséeux, dur 20 mm $\times$ 15.

COBAYE I

Examen des poids.

Poids initial	390 gr.
Poids minimum	315 gr.
Poids maximum.....	560 gr.
Poids final	470 g
Augmentation de poids	80 gr. (+ 20,5 %).

Sacrifié le 17 juin (133 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 29 avril : A droite, un ganglion du volume d'un pois ; à gauche, un ganglion du volume d'un petit pois.

Le 1 juin : A droite, deux ganglions de la grosseur d'un pois ; à gauche un ganglion a diminué de volume.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

A droite, une poche caséeuse.

Ganglions inguinaux : A droite un ganglion 8 mm. $\times$ 10 ; à gauche, un ganglion 5 mm. $\times$ 3.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 8 mm. $\times$ 6 ; à gauche, un ganglion 4 mm. $\times$ 3.

Rate : Hypertrophiée 35 mm $\times$ 25, présentant des lésions caséeuses assez étendues.

Foie : Volume normal, présentant quelques petites lésions.

Poumons : Volume normal, quelques granulations grises. Il y a une tendance fibro-caséeuse de l'évolution de la tuberculose.

COBAYE 3

Examen des poids.

Poids initial	330 gr.
Poids minimum	290 gr.
Poids maximum.....	515 gr.
Poid final	410 gr.
Augmentation de poids	80 gr. (+ 24,2 %)

Sacrifié le 17 juin (133 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 5 mars : A droite, un ganglion de la grosseur d'un pois.

Le 17 mars : A droite le ganglion a le volume d'un gros pois et une fistule caséuse est apparue au point d'inoculation.

Aux examens suivants à droite le ganglion inguinal a le volume d'une noisette, la fistule est en évolution, elle présente une ouverture béante de 6 mm. de diamètre ; à gauche un ganglion de la grosseur d'un pois

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséux de 12 mm de diamètre ; à gauche, deux ganglions de 5 et 6 mm de diamètre

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 8 mm. $\times$ 4 ; à gauche, un ganglion 6 mm $\times$ 4.

Rate : Hypertrophiée 35 mm. $\times$ 20, présentant des lésions fibro-caséuses fortement localisées.

Foie : Volume normal, deux ou trois points blanchâtres.

Poumons : Volume normal, présentant des lésions assez peu nombreuses, quelques-unes caséifiées.

Dans l'ensemble, nous avons une tendance à l'évolution fibro-caséuse.

Dans cette série, le ganglion inguinal, ayant le volume d'un petit pois, est apparu chez le 2, 20 jours après la tuberculisation, chez le 3, 28 jours et chez le 1, 83 jours après la tuberculisation.

Pour les poids, chez le 2, après une 1ère chute ($-28,8 \%$ d'une durée de 20 jours) qui a suivi l'inoculation d'épreuve, il y a une remontée de 1 mois 6 jours et une 2ème chute de 1 mois 7 jours au-dessous du poids initial, qui aboutit à la mort.

Chez le 1 et le 3, après une stabilisation de 10 jours (le sérum semble avoir retardé la chute de poids due à l'inoculation d'épreuve), il y a une chute de poids (durée : 10 jours) puis une

remontée (+ 43,5 0/0 et + 56 0/0) de 50 jours et enfin une stabilisation de deux mois qui se fait au-dessus du poids initial.

A l'autopsie, nous avons noté une assez forte hypertrophie ganglionnaire, les rates étaient envahies de lésions caséuses et fibro-caséuses, les poumons présentaient quelques lésions.

Dans l'ensemble, il semblerait que le traitement a augmenté l'étendue des lésions par rapport à celles des témoins (1).

(1) Nous rappelons que **P. Courmond** et **H. Gardère** (1935) qui ont étudié l'action sur la tuberculose du cobaye, du sérum de cheval non immunisé, injecté en même temps que des bacilles, ont conclu de leur expérimentation que ce traitement favorise la tuberculisation de cet animal.

5) Essais de vaccination et de sérothérapie simultanées (séro-vaccination) chez le cobaye (vaccin A et sérum de lapin immunisé) après établissement de l'allergie.

Origine du sérum : le sérum, utilisé dans ces essais de sérothérapie curative, était un mélange de sérum de lapins immunisés trois mois auparavant par une injection de 150 ou 400 millions de bacilles (vaccin vivant huileux). Ce sérum aussitôt recueilli a été mis en ampoules stériles qui ont été tyndallisées à 58-60° dans les mêmes conditions que les vaccins A et B.

L'expérimentation a porté sur 2 cobayes : 2 et 7.

Tuberculisation : elle a eu lieu le 5 février à l'aide de 10.000 bacilles humains souche Ratti, injectés par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse droite. Les témoins de ces deux animaux ont été ceux du lot du 5 Février.

Traitement : il a consisté en injections de vaccin huileux mort (vaccin A) et de sérum tyndallisé. Ces injections ont été faites à la face interne de la cuisse gauche, seulement à partir du 8 mars ;

le 8 mars 1.000.000 de B. K.
1cc de sérum tyndallisé

puis continuées comme suit : les injections de sérum ont été faites en suivant la technique des injections subintrantes (voir Techniques et recherches ch. 1) pour éviter un choc anaphylactique possible.

le 24 mars 1.000.000 de B. K.
1,5 cc de sérum tyndallisé.
le 8 Avril 1.000.000 de B. K.
le 2 mai 1.000.000 de B. K.
1,5 cc de sérum tyndallisé
le 17 mai 1.000.000 de B. K.
1,5 cc de sérum tyndallisé
le 1er Juin 1.000.000 de B. K.
1,5 cc de sérum tyndallisé

COBAYE 2

Examen des poids.

Poids initial	330 gr
Poids minimum	poids initial.
Poids maximum.....	520 gr.
Poids final	poids initial.

Mort le 31 mai (115 jours de vie utile)

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite et à gauche, présence d'un ganglion de la grosseur d'un *petit pois*.

Le 7 mai : A droite, le ganglion a la grosseur d'un gros pois et une fistule est en évolution au point d'inoculation ; à gauche aucun changement.

Mort le 31 mai.

Résultats de l'autopsie.

A droite, une grosse poche caséuse mesure 30 mm. × 20.

Ganglions inguinaux : A droite, une chaîne de petits ganglions de 4 à 6 mm. de diamètre ; à gauche, trois ganglions 8 mm × 6, 10 mm. × 4 et 3 mm. × 2.

Ganglions lombaires : A droite, deux petits ganglions caséux de 3 et 2 mm. de diamètre ; à gauche, un ganglion scléreux 9 mm. × 6.

Rate : Très hypertrophiée 58 mm × 26, présentant de larges plages grisâtres .

Foie : Un peu hypertrophié, présentant des granulations caséuses blanchâtres nombreuses.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, présentant des granulations grises, l'une d'entre elles à début de caséification.

COBAYE 7

Examen des poids.

Poids initial	410 gr.
Poids minimum	380 gr.
Poids maximum.....	470 gr.
Poids final	400 gr.
Perte de poids	10 gr. (— 2,4 %).

Sacrifié le 17 juin (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux.

Le 26 mars : A droite, un ganglion de la grosseur d'un *pois* ; à gauche, un ganglion de la grosseur d'un *petit pois*.

Le 29 avril : le ganglion a le même volume et une fistule caséreuse largement échancrée est en évolution.

Le 23 mai : A droite, masse ganglionnaire de 10 mm. de diamètre, la fistule coule toujours ; à gauche, le ganglion a le volume d'un grain de millet.

Sacrifié le 17 juin.

Résultats de l'autopsie.

A droite, une grosse poche pleine de pus caséux a 20 mm. de diamètre.

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions 10 mm. $\times$ 5 et 8 mm $\times$ 4 ; à gauche, deux ganglions également 5 mm. $\times$ 3 et 7 mm $\times$ 4.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 12 mm. $\times$ 7 ; à gauche, un ganglion 7 mm. $\times$ 5

Rate : Hypertrophiée, 40 mm. $\times$ 15, présentant des plages circulaires, boursouflées, non caséuses.

Foie : Légèrement hypertrophié, attaqué, granuleux, présentant un semis de fines granulations et quelques lésions plus grandes.

Poumons : Volume normal, présentant des granulation grises assez nombreuses, dont le centre est caseifié chez quelques-unes ; une grosse lésion caséuse au sommet du lobé gauche.

Dans cette série, nous avons noté l'apparition du ganglion inguinal droit ayant le volume d'un pois : chez le 2, il est apparu 49 jours après l'inoculation d'épreuve et chez le 7 après 39 jours, donc sensiblement dans le même temps que pour les témoins.

La courbe de poids nous a montré, chez le 2, une forte élévation de poids (+ 57 %) pendant les 70 jours qui ont suivi la tuberculisation, mais à partir de cette époque, le traitement n'a pas empêché une chute de poids continue jusqu'à la mort de l'animal (durée : 45 jours).

Chez le 7, la courbe des poids a indiqué une légère élévation du poids après la tuberculisation, et une faible chute de poids (— 7,3 %) au début du traitement commencé en période d'allergie ; dans la suite, il y eut une élévation du poids (+ 14,6 %), bientôt suivie d'une longue stabilisation (d'avril à juin).

A l'autopsie, nous avons noté, chez ces animaux, une assez forte réaction ganglionnaire, par rapport aux témoins. Dans l'ensemble, les lésions semblent augmentées par le traitement (rates peu touchées, poumons assez touchés et foie attaqué).

CHAPITRE III

EXPÉRIMENTATION SUR LE LAPIN

Dans ce troisième chapitre, nous exposons les résultats que nous avons obtenus par vaccination préventive chez le lapin, à l'aide de bacilles vivant « stade jeune ».

Essais de prémunition par des bacilles « stade jeune » type humain, vivants, peu virulents en milieux huileux.

L'expérimentation a porté sur deux séries de lapins :

La première série d'animaux a été prémunie par 150 millions de bacilles.

La deuxième série d'animaux a été prémunie par 400 millions de bacilles.

Tuberculisation : elle a eu lieu ainsi que pour une série de lapins témoins le 4 février à l'aide de 50.000 bacilles bovins souche Dup. injectés dans la veine marginale de l'oreille droite.

Note : cette souche bovine, provenant de l'Institut Pasteur, s'est révélée très virulente.

SERIE T

LAPINS TEMOINS TUBERCULIFUX

Cette série comprend 4 lapins : 11, 12, 13, 14.

Ces animaux tuberculisés par 50.000 bacilles bovins souche Dup., le 4 février, par voie veineuse, n'avaient reçu et ne reçurent par la suite aucun traitement.

LAPIN 13

Examen des poids (Planche IV, fig. VIII).

Poids initial	2.550 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum.....	poids initial.
Poids final	2.060 gr.
Perte de poids	490 gr. (— 19,2 %).

Mort le 14 mars (38 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Reins : Hypertrophiés, sans lésions apparentes.

Foie : Hypertrophié, présentant de nombreuses granulations grises très petites.

Rate : Légèrement hypertrophiée, présentant des granulations fine sur toutes sa surface.

Poumons : Hypertrophiés, adhérents, très attaqués (granulations fines et nombreuses) ; présence de liquide pleural.

LAPIN 14

Examen des poids (Planche IV, figure VIII).

Poids initial	2.220 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum.....	2.340 gr.
Poids final	1730 gr.
Perte de poids	490 gr. (— 22 %).

Mort le 23 mars (47 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Les viscères sont absolument envahis par le B. K.

Reins : Quelques lésions disséminées sur toute la surface.

Foie : Très hypertrophié, bourré de granulations.

Rate : Hypertrophiée, entièrement recouverte de petites granulations.

Poumons : Présentant de larges et nombreuses lésions de 2 à 6 mm. de diamètre.

LAPIN 11

Examen des poids (Planche IV, fig. VIII).

Poids initial	2.320 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum.....	2.340 gr.
Poids final	1.850 gr.
Perte de poids	470 gr. (—20.2 %).

Sacrifié le 28 mars (52 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Reins : Présence de lésions petites, mais assez nombreuses sur toute la surface.

Foie : Aspect normal.

Rate : Légèrement hypertrophiée bourrée de petites granulations.

Poumons : Volume normal, quelques plages hémorragiques, nombreuses lésions sur toute la surface.

LAPIN 12

Examen des poids (Planche IV, fig. VIII).

Poids initial	2.600 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum.....	poids initial.
Poids final	2.330 gr.
Perte de poids	370 gr. (—14,2 %).

Sacrifié le 30 mars (54 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Reins : Présence de quelques lésions.

Foie : Très petites granulations assez nombreuses.

Rate : Volume normal, assez nombreuses granulations petites et blanches.

Poumons : Présence de larges plages grises avec début de caséification, non surélevées.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, notre bacille bovin souche Dup. inoculé à la dose de 50.000 bacilles s'est montré très virulent ainsi que l'indiquent les lésions trouvées à l'autopsie chez ces animaux témoins, après une période de 38 à 54 jours.

La mort des témoins a été très rapide. Leur poids a évolué

constamment au-dessous du poids initial, d'une façon générale avec pourtant une légère remontée chez le 14 et le 11 avant la chute finale.

A l'autopsie, les organes étaient constellés de granulations fines blanchâtres (granulie généralisée).

Recherche des agglutinines : nous avons effectué les recherches des agglutinines chez les lapins 11 et 14. Le taux des agglutinines n'a pas dépassé 1/10, 18 jours après l'inoculation d'épreuve.

Série des lapins traités préventivement à 150 millions de bacilles.

Traitement : les lapins de cette série ont reçu préventivement une injection de 150 millions de bacilles vivants « stade jeune », type humain, peu virulents en suspension dans l'huile d'olive-lanoline-glucose (vaccin vivant).

Cette injection vaccinale a eu lieu le 30 octobre, à la face interne de la cuisse gauche sous le volume de 1 cc.

4 animaux ont été mis en expérience : 1, 2, 3, 4.

OBSERVATIONS PRISES PENDANT LA PÉRIODE DE VACCINATION

Lapin 1 : aucune réaction n'a suivi l'injection ; un abcès antérieur au traitement, à la cuisse droite était guéri le 26 Novembre.

Lapin 2 : un abcès à la cuisse gauche le 28 octobre est guéri le 26 novembre (ce lapin a reçu l'injection vaccinale à la cuisse droite)

le 11 décembre, à l'examen, nous notons au point d'injection, l'apparition d'une fistule qui est cicatrisée le 17 décembre ; il reste après la cicatrisation une petite grosseur à côté.

le 4 février, date à laquelle l'animal est inoculé, nous remarquons que les ongles des pattes sont écaillés (maladie cutanée).

Lapin 3 : le 26 novembre, une morsure au testicule gauche est cicatrisée.

le 18 janvier : présence d'une grosseur (volume d'une petite orange) sur le flanc droit vers la patte arrière

le 4 février : la grosseur s'est ouverte spontanément ; elle est saupoudrée d'iodoforme, guérison (l'examen microscopique n'a pas révélé de B. K.).

Aucune réaction locale n'a suivi l'injection.

Lapin 4 : le 17 décembre : apparition d'une grosseur au point d'injection.

le 18 janvier : la grosseur s'est résorbée.

Nous n'avons à aucun moment noté l'apparition de ganglions inguinaux chez ces animaux.

*Variation des poids
pendant la période de vaccination.*

DATES	Lap. 1	Lap. 2	Lap. 3	Lap. 4
<i>Poids initial</i>				
28 octobre	2.460	2.440	2.800	3.070
26 novembre	2.370	2.500	2.830	2.740
17 décembre	2.470	2.570	2.760	3.000
7 janvier	2.400	2.740	2.650	3.070
18 janvier	2.470	2.630	2.870	3.080
4 février	2.840	2.650	3.050	sacrifié
Augmentation de poids	380	210	250	
Pourcentage	+15,4	+8,6	+8,1	

Il y a eu augmentation de poids pendant la période de prémunition.

Tuberculisation : elle a été effectuée le 4 février, soit trois mois environ après l'injection vaccinale, à l'aide de 50.000 bacilles bovins souche Dup., par voie intraveineuse.

Le lapin 4 a été sacrifié la veille de l'inoculation, le 3 Février. Son sérum a été prélevé aseptiquement pour servir à des essais de sérothérapie chez le cobaye.

A l'autopsie, les organes étaient sains et normaux. A l'intérieur de la cuisse gauche, nous avons trouvé une grosse poche 35 mm × 25, fermée, pleine de caséum condensé.

LAPIN 2

Examen des poids.

Poids initial (1)	2.650 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum.....	poids initial
Poids final	2.210 gr.
Perte de poids	440 gr. (— 18,4 %)

Mort le 24 février (20 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Ce lapin était malade avant l'inoculation.

Les testicules sont desséchés, les pattes écaillées (maladie cutanée).

Nous trouvons une poche caséuse 25 mm. × 15, à l'intérieur de la cuisse droite. Les poumons, la rate, le foie et les reins sont normaux.

LAPIN 3

Variation des poids après la tuberculisation. (Pl. IV, fig. IX).

DATES	Poids
4 Février	3.050 gr.
14 février.....	2.780
25 février.....	2740 (poids minimum).
7 mars	2930
16 mars	2.820
26 mars	2.880
30 mars	2.830
Perte de poids	220 gr. (—7,1 %).

Sacrifié le 30 mars (54 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Reins : Deux granulations visibles.

Foie : Normal

(1) Le poids initial indiqué est le poids de l'animal au moment de la tuberculisation.

Rate : Aspect normal, non hypertrophiée.

Poumons : Présence de fines granulations grises assez nombreuses avec début de caséification ; ces lésions sont bien délimitées et surélevées.

LAPIN 1

Variations des poids après la tuberculisation (Pf. IV, fig. IX).

DATES	Poids
4 février.....	2.840 gr.
14 février.....	2.420 gr.
25 février.....	2.290 gr.
7 mars	2.360 gr.
16 mars	2.340 gr.
26 mars	2.230 gr.
2 avril	2.060 (poids minimum).
Perte de poids	780 gr. (— 31,6 %)

Sacrifié le 2 avril (57 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie

A gauche, deux petites poches de 20 mm, × 6 et 10 mm, × 4.

Reins : Normaux.

Foie : Aspect normal, présence d'une petite lésion.

Rate : Volume normal, quelques lésions discrètes.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, présentant des lésions caséuses, jaunâtres ou blanchâtres assez nombreuses.

Recherche des agglutinines

Les résultats indiqués ont été lus après 24 heures de séjour à la glacière (+ 6 °).

LAPIN 4

Avant la tuberculisation

31 décembre : agglutination totale au 1/80

3 février : » inférieure au 1/30

LAPIN 2

Avant la tuberculisation

14 décembre : agglutination supérieure au 1/35

31 janvier : agglutination inférieure au 1/30

LAPIN 3

Avant la tuberculisation

30 décembre : agglutination totale au 1/50

18 jours après la tuberculisation : agg. totale au 1/30

LAPIN 1

31 décembre, avant la tuberculisation : agg. totale au 1/50

18 jours, après la tuberculisation : agg. totale au 1/20

Dans cette série, nous voyons que la prémunition n'a pas empêché la chute du poids après l'inoculation d'épreuve ; perte de poids a été de — 19 0/0 chez les prémunis et de — 18,9 0/0 chez les témoins.

D'ailleurs chez ces animaux, le vaccin vivant semble avoir eu une certaine toxicité, car une faible perte de poids avait suivi l'injection vaccinale pour les lapins 1, 3 et 4.

A l'autopsie, les organes étaient moins touchés que chez les témoins. Le lapin 2, mort de maladie intercurrente, 28 jours après l'inoculation (effets nocifs de la maladie cutanée probablement) avait des organes sains.

Quant aux lapins 1 et 3 ils ont été sacrifiés. Le foie était sain, la rate légèrement touchée chez le 1, les poumons présentaient des lésions peu étendues, peu nombreuses, bien délimitées et circonscrites. Ils offraient dans l'ensemble une différence favorable fort nette avec les témoins.

Notons que la recherche des agglutinines a montré la chute de leurs taux après la tuberculisation.

Série des lapins traites préventivement à 400 millions.

Traitement : les animaux de cette série ont reçu préventivement une injection de 400 millions de bacilles « stade jeune » vivants, peu virulents en suspension dans le mélange huile d'olive-lanoline-glucose (vaccin vivant huileux).

L'injection vaccinale a eu lieu le 6 novembre à la face interne de la cuisse gauche sous le volume de 1 cc.

5 animaux ont été mis en en expérience : 6, 7, 8, 9 et 10.

OBSERVATIONS PRISES PENDANT LA PÉRIODE DE VACCINATION

Lapin 7 meurt le 28 décembre d'une affection intercurrente, après avoir présenté le 26 novembre (soit 20 jours après l'injection vaccinale) une grosse fistule au point d'injection.

A l'autopsie, un ganglion lombaire gauche mesure 15 mm × 8 les reins, la rate et le foie ont un aspect normal, les poumons sont hémorragiques par place et entourés d'exsudat fibrineux.

Lapin 10 : le 17 décembre, nous constatons une forte grosseur au point d'injection. A l'examen, le 7 et le 18 janvier, la grosseur persiste sans fistuliser.

Lapin 6 : le 17 décembre, présence d'une petite grosseur au point d'injection. A partir du 7 janvier, nous notons que cet animal est atteint d'une maladie dermique ; la peau est écaillée en particulier aux pattes et aux testicules.

Lapin 9 : le 26 novembre, une grosseur au point d'injection (volume d'une petite noix). Aux examens suivants cette grosseur augmente de volume, mais ne fistulise pas.

Lapin 8 : à partir du 17 décembre, nous remarquons une inflammation au point d'injection.

Nous n'avons perçu à au un moment chez ces animaux de ganglion inguinal.

Variations des poids pendant la période de vaccination

DATES	Lap. 10	Lap. 9	Lap. 8	Lap. 6
<i>Poids initial</i>				
30 octobre	2.430	2.600	2.380	2.310
26 novembre	2.410	2.600	2.360	2.510
17 décembre	2.780	2.900	2.550	2.730
7 janvier	2.770	3.100	2.660	2.440
18 janvier	2.830	3.100	2.760	2.230
3 février	2.920	2.930	2.650	1.870
Augmentation de poids.	+ 20,1 %	+ 12,6 %	+ 11,3 %	
Perte de poids				— 19 %

Sauf chez le lapin 6 atteint d'une maladie dermique, il y a augmentation de poids pendant la période de prémunition.

Tuberculisation : elle a été effectuée le 4 février, 3 mois environ après la prémunition à l'aide de 50.000 bacilles bovins souche Dup. par voie intraveineuse.

Le lapin 10 a été sacrifié le 3 février, la veille de l'inoculation, le sérum a été prélevé aseptiquement pour servir à des essais de sérothérapie chez le cobaye.

A l'autopsie, rien d'anormal ; à la face interne de la cuisse gauche, nous avons trouvé une poche fermée pleine de caséum.

Le lapin 6 atteint d'une maladie dermique avant l'inoculation d'épreuve, meurt le 13 février, soit 9 jours après la tuberculisation avec une perte de poids de 19 %.

A l'autopsie, à gauche (face interne de la cuisse), nous trouvons une poche caséuse non ouverte. Les organes étaient normaux sauf le foie qui était hypertrophié.

LAPIN 9

Variations des poids après la tuberculisation (Pl. IV, fig. X).

DATES	Poids
4 février.....	2.930 gr. poids initial (1)
14 février.....	2.650 gr.
25 février.....	2.710 gr.
7 mars	2.870 gr.
16 mars	2.580 gr.
24 mars	2.300 gr. (poids minimum)

Mort le 24 mars (48 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie

A gauche, une grosse poche fermée caséuse.

Reins : Aspect normal, sans lésions.

Foie : Volume normal, présentant des granulations peu nombreuses

Rate : Très hypertrophiée, 90 mm. × 25, présentant des lésions petites sur toute sa surface

Poumons : Volume normal, lésions bien circonscrites et assez peu nombreuses.

LAPIN 8

Variations des poids après la tuberculisation (Pl. IV fig. X).

DATES	Poids
4 février.....	2 650 gr.
14 février.....	2.420 gr.
25 février.....	2.410 gr.
7 mars	2.740 gr.
16 mars	2.490 gr.
26 mars	2.430 gr.
31 mars	2.320 gr.
Perte de poids	330 gr (— 13,8 %).

Sacrifié le 31 mars (55 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Nous trouvons, à la face interne de la cuisse gauche, une poche énorme caséuse jaunâtre 95 mm. × 35 sur 15 mm. d'épaisseur.

Reins : Apparence saine entourés de tissu adipeux.

Foie : Normal sans lésions.

Rate : Aspect normal, légèrement hypertrophiée, sans lésions.

(1) Au jour de l'inoculation d'épreuve.

Poumons : Relativement peu atteints, présentant à leur surface quelques granulations grises surélevées avec début de caséification ; es ganglions trachéo-bronchiques sont un peu hypertrophiés.

Recherche des agglutinines

LAPIN 10 NON INOCULÉ

le 9 décembre : agglutination supérieure au 1/50

le 3 février : « totale au 1/100

LAPIN 9

Avant la tuberculisation

le 10 décembre : agglutination supérieure au 1/80.

le 30 décembre : agglutination totale au 1/160

le 31 Janvier : « « «

Après la tuberculisation

20 jours après : agglutination totale au 1/30.

LAPIN 8

Avant la tuberculisation

le 14 décembre : agglutination supérieure au 1/80

le 31 janvier : « « « 1/30

Après la tuberculisation

18 jours après : « supérieure au 1/100

Chez les lapins prémunis à 400 millions de bacilles, de même que chez les prémunis à 150 millions de bacilles, l'inoculation d'épreuve a entraîné une chute de poids sensiblement du même ordre que chez les témoins (environ — 18,9 %).

Après la chute, la courbe des poids oscille plus ou moins autour du poids initial.

A l'autopsie, les organes apparaissent bien moins envahis, que chez les témoins. Alors que, chez tous les témoins, les organes étaient absolument constellés de granulations blanchâtres, la

rate est absolument saine chez le traité 8 et présente quelques granulations chez le 9. Les poumons relativement peu atteints par rapport aux témoins, présentent des lésions bien circonscrites n'ayant pas tendance à s'étendre. Le foie normal chez le traité 8, présente quelques granulations chez le 9.

Il faut noter chez ces animaux traités la présence constante d'une grosse poche à caséum condensé qui chez le lapin 8 est énorme (95mm × 35mm sur 15 mm d'épaisseur), plus importante que chez les prémunis à 150 millions.

Le taux des agglutinines a baissé après la tuberculisation. Le lapin 8 présente le cas curieux d'agglutination tombant à 1/30 avant la tuberculisation, pour remonter à 1/100 après.

CHAPITRE IV

IMMUNOLOGIE

Ce quatrième chapitre est consacré à des recherches immunologiques.

Dans une première partie, nous avons déterminé les variations du taux des agglutinines.

1) chez des lapins vaccinés préventivement à l'aide de 400 millions de bacilles vivants (vaccin vivant).

2) chez les lapins traités par de petites et moyennes doses de bacilles morts (Vaccin A).

Dans une deuxième partie, consacrée à la recherche des réactions allergiques, nous avons cherché à étudier :

1) l'influence du sérum de lapin immunisé mélangé à de la tuberculine en injection intradermique par rapport à celle de la tuberculine seule, injectée dans les mêmes conditions chez le lapin et le cobaye tuberculeux.

2) l'action de la tuberculine et du vaccin mort huileux (vaccin A) chez des animaux (cobayes et lapins) neufs, prémunis ou tuberculisés.

3) l'action du vaccin huileux en injection intradermique chez des lapins traités soit par le vaccin mort, soit par le vaccin vivant.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES DES AGGLUTININES

A) Série des lapins prémunis à 400 millions de Bacilles vivants

4 lapins ont été mis en expériméntation : 21, 22, 23, 21'.

Traitement : Ces animaux ont reçu le 19 mars une injection de 400 millions de bacilles vivants « stade jeune » peu virulents, type humain en émulsion dans l'huile d'olive-lanoline-glucose (vaccin vivant huileux). L'injection a été faite par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse gauche.

Ces animaux n'ont reçu par la suite aucun traitement.

Le lapin 21 meurt le 28 mars à la suite d'un abcès de l'oreille (9 jours de vie utile). A l'autopsie, nous trouvons à l'intérieur de la cuisse gauche une poche jaunâtre qui mesure 14 mm × 6mm cette poche a été formée en 9 jours.

LAPIN 22

Meurt le 2 mai d'une affection intercurrente (pleurésie) après 44 jours de vie utile.

Poids initial	2.160 gr.
Poids final	2.350 gr.
Augmentation de poids	190 gr (+ 8,7 %).

A l'autopsie, nous trouvons à l'intérieur de la cuisse gauche une poche de 13 mm. × 5 mm. ; les organes ont un aspect normal, sauf les poumons et le cœur ; la plèvre est infectée.

LAPIN 23

Examen des poids.

Poids initial.....	2.470 gr.
Poids minimum	poids initial.
Poids maximum.....	3.100 gr.
Poids final	2.550 gr.
Augmentation de poids	80 gr. (+ 3,2 %).

Sacrifié le 30 juillet (133 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Nous trouvons une poche à l'intérieur de la cuisse gauche.

Foie : Normal.

Poumons : Normaux, quelques taches à la pointe.

Rate : Grisâtre 55 mm. × 10, sans lésions apparentes.

LAPIN 21'

A été prémuni le 1 avril par la même dose de bacille

Examen des poids.

Poids initial.....	2.360 gr.
Poids minimum	2.220 gr.
Poids maximum.....	2.640 gr.
Poids final	2.330 gr.
Perte de poids	30 gr. (— 1,2 %).

Sacrifié le 30 juillet (121 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

A l'intérieur de la cuisse gauche, une poche petite et fermée.

Foie : Volume normal, présentant 6 petites lésions grises caséuses au centre.

Poumons : Volume normal, quelques petites lésions à la pointe.

Rate : Aspect grisâtre avec tache d'un gris plus clair.

Taux des agglutinines chez le lapin 23

Temps écoulé de l'injection à la réaction	1 / 5	1 / 10	1 / 20	1 / 30	1 / 50	1 / 80
16 jours	+++++	++++—	+-----	—	—	—
39 jours	+++++	++++—	+-----	—	—	—
56 jours	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Taux des agglutinines chez le lapin 21'

Temps écoulé de l'injection à la réaction	1 / 5	1 / 10	1 / 20	1 / 30	1 / 50	1 / 80
5 jours	+++++	++++—	—	—	—	—
13 jours	+++++	+++++	+++++	+++++	?	?
34 jours	+++++	+++++	+++++	+++++	—	—
50 jours	+++++	+++++	+++++	+++++	++++—	—
87 jours	+++++	+++++	+++++	+++++	++++—	—

Dans cette série, les courbes de poids ont évolué au-dessus du poids initial.

Le taux des agglutinines s'est élevé à 1 / 80 chez les lapins 21' et 23 au bout du 2ième mois après l'injection.

B) Série des Lapins traités par de petites et moyennes doses de bacilles morts (Vaccin A).

4 lapins ont été mis en expérimentation : 1, 2, 3 et 3 bis.

Traitement : Les lapins 2, 3 et 3 bis ont reçu tous les 15 jours une injection de 1 million de B. K., morts en milieu huileux (vaccin A). Les injections ont eu lieu à la face interne de la cuisse gauche par voie sous-cutanée.

DATES	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 3 bis
2 avril	1 million	1 million	—
16 avril	»		1 million
2 mai	»		»
17 mai	»		»
1 ^{er} juin	»		»
Total :	5 millions	1 million	4 millions

Le lapin 1 a reçu des doses croissantes de ces mêmes bacilles morts (vaccin A huileux). Les injections ont été faites à la face interne de la cuisse gauche et de la cuisse droite.

Le 2 avril	10 millions de B. K.
le 16 avril	20 millions de B. K.
le 2 mai	50 millions de B. K.
le 17 mai	100 millions de B. K.
le 1 ^{er} juin	100 millions de B. K.
le 9 juillet	100 millions de B. K.
Au total : 380 millions de bacilles.	

Le lapin 3 est mort le 13 avril par strangulation au cours d'une prise de sang.

LAPIN 2 (5 millions de germes)

Examen des poids.

Poids initial	2.130 gr.
Poids minimum	poids initial
Poids maximum	2.560 gr.
Poids final	2.200 gr.
Augmentation de poids	70 gr. (+ 3,2 %).

Mort le 3 juillet (93 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie

A l'autopsie, rien d'anormal ; les poumons sont hypertrophiés (salmonellose probable).

LAPIN 3 bis (4 millions de germes)

Examen des poids.

Poids initial.....	2.660 gr.
Poids minimum	2.390 gr.
Poids maximum.....	poids initial.
Poids final	2.430 gr.
Perte de poids	230 gr. (— 8,6 %).

Mort le 3 juillet (78 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Les organes sont normaux, sauf les poumons hypertrophiés (l'animal est mort comme le lapin 2, de salmonellose probable).

LAPIN 1 (380 millions de germes)

Examen des poids.

Poids initial.....	2.310 gr.
Poids minimum	poids final
Poids maximum	2.550 gr.
Poids final	2.110 gr.
Perte de poids	200 gr (—8,6 %).

Sacrifié le 30 juillet (120 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie.

Cet animal avait présenté après la deuxième injection effectuée à la cuisse gauche une grosseur qui s'est ouverte et séchée par la suite ; les injections suivantes ont alors été faites à la face interne de la cuisse droite.

A l'autopsie, à gauche, nous trouvons une petite masse adipeuse, et à droite un poche caséreuse.

Rate : Volume normal, présentant un liseré blanc sur une petite portion latérale.

Foie : Normal.

Poumons : Taille normale, fortement hyperhémisés, avec une lésion grise en Y vers la pointe du poumon gauche.

Taux des agglutinines chez le lapin 2 (5 millions de germes).

Avant les injections	1/5	1/10	1/20	1/30	1/50	1/80
	?	—	—	—	—	—
15 jours après	+++++	+++++	++++—	—	—	—
33 jours après	+++++	+++++	+++++	+++++	—	—
56 jours après	+++++	+++++	+++++	—	—	—

Taux des agglutinines chez le Lapin 3.

Avant le traitement	1/5	1/10	1/20	1/30	1/50	1/80
	+++++	—	—	—	—	—

Taux chez le lapin 3 (bis) (4 millions de germes)

Après la 1ère injection	1/5	1/10	1/20	1/30	1/50	1/80
18 jours après	+++++	+++++	—	—	—	—
41 jours après	+++++	+++++	+++++	+++++	—	—
65 jours après	+++++	+++++	++++—	—	—	—

Taux chez le lapin 1 (380 millions de germes).

	1/5	1/10	1/20	1/30	1/50	1/80
Avant le traitement	+++++	+++++	—	—	—	—
15 jours après	+++++	+++++	+++++	+++++	—	—
32 jours après	+++++	+++++	+++++	+++++	—	—
55 jours après	+++++	+++++	+++++	+++++	—	—
79 jours après	+++++	+++++	++++—	—	—	—
101 jours après	+++++	+++++	++++—	—	—	—

Dans cette expérimentation, nous avons suivi l'évolution de la courbe des taux des agglutinines, par rapport aux injections de bacilles morts effectuées tous les 15 jours.

Chez les lapins 2 et 3 bis, le taux de l'agglutination qui, avant le traitement, était inférieur au $1/10$, a évolué autour de $1/30$, sans jamais dépasser ce taux.

Chez le lapin 1, nous voyons que l'augmentation des doses de microbes allant jusqu'à 100 millions par injection, n'a guère influé sur le taux de l'agglutination totale, qui n'a pas dépassé le taux de $1/30$.

Notons qu'en général, la courbe de poids de ces animaux a évolué, comme chez les précédents similairement traités, légèrement au-dessus du poids initial.

L'autopsie chez le 2 et le 3 bis n'a rien révélé d'anormal. Pour le lapin 1, nous avons noté la présence d'une poche caséuse dans la cuisse droite et une lésion grise de nature inconnue à la pointe du poumon gauche.

DEUXIÈME PARTIE

Réactions allergiques par intradermoréactions sur cobayes et lapins.

La recherche des réactions allergiques a été effectuée sur cobayes et lapins. Les épreuves ont consisté en injections intradermiques de tuberculine diluée, de sérum de lapin immunisé, de sérum de lapin neuf, et de vaccin huileux, dans des conditions et proportions que nous indiquerons dans chaque cas d'expérimentation.

Chaque injection a été faite séparément dans le derme du flanc préalablement rasé.

1) Réactions intradermiques à la tuberculine et au mélange tuberculine+sérum de lapin immunisé.

Nous avons cherché à étudier l'action de sérum de lapin immunisé mélangé à de la tuberculine diluée, par rapport à l'action de la tuberculine diluée injectée dans les mêmes proportions, chez le cobaye et le lapin tuberculeux.

a) essai sur un premier cobaye tuberculeux (cobaye tuberculisé 40 jours auparavant à l'aide de 7.000 B. K. Ratti, lot des témoins du 23 décembre).

Trois injections intradermiques ont été effectuées sur ce cobaye en état d'allergie, en trois points différents du flanc, le 1er février à 16 heures.

en (1) 2 /10 de cc. de tuberculine diluée au 1 /10 dans du sérum physiologique à 9 ‰.

en (2) 2 /10 de cc. du mélange, provenant de 9 /10 de cc d'un mélange de sérums de lapins prémunis par vaccin vivant (n° 2, 8, 9) et de 1 /10 de tuberculine brute.

en (3) 1 /10 de cc du mélange des sérums de lapins immunisés.

Nous avons noté, 2 heures après ces injections, une température de 38° ; cette température exceptée, la température prise matin et soir avant et après les intradermoréactions est restée inférieure à 36°,8.

Nous résumons en un tableau nos résultats :

DATES	1) Tuberculine	2) Tub. Sér. lap. imm.	3) Sér. lap. imm.
2 février	Rien	Rien	Rien.
3-4 février	Inflammation. Tendence à nécrose. Induration.	Inflammation. Pas de tendance à nécrose. Induration.	Réaction à peine visible.
5 février	Zone blanche de 10 mm. avec liseré rose de 4 mm. Induration 12 mm.	Zone blanche de 4 mm. Inflammation rose. Induration 7 mm.	Pas d'induration.
6 février	Zone blanche de 12 mm. Tendence nécrotique.	Zone blanche de 4 mm. Tendence nécrotique.	Néant.
7 février	Idem.	En diminution	Néant.
8 février	Plage en voie de cicatrisation de 20 mm. × 12	Plage en voie de cicatrisation de 15 mm. × 8.	Néant.
9 février	Idem.	Plage en régression de 11 mm. × 7.	Légère infiltration.
11 février	Escharre de 13 mm.	Croûte centrale de 3 mm. Légère induration périphérique.	Légère infiltration des féguments.
	Teinte rosée persistante aux trois points d'injections intradermiques.		
février	Induration	Induration.	Desquamation légère.

La photographie ci-jointe prise le 8 février montre en 1, 2 et 3 l'état des lésions observées.

1 : action de la tuberculine seule ; 2 : action de la tuberculine + sérum de lapins immunisés ; 3 : sérum lapins immunisés seul.



D'après ces résultats, nous enregistrons au point de vue thermique, tout d'abord, une poussée de température (38° , deux heures après les injections intradermiques) ; cette poussée exceptée, la température n'a varié que de 35° à $36^{\circ},8$; et au point de vue réactionnel, il ressort que la réaction du mélange sérum immunisé + tuberculine a été notablement moins accentuée que la réaction à la tuberculine seule, le sérum de lapin immunisé semble avoir en partie neutralisé l'action déchainante de la tuberculine (1).

(1) Nous rappellerons que selon **Zoboli et Schäfer** (1934), les sérums antituberculeux même quand ils contiennent en abondance des anticorps fixateurs, se montrent incapables de neutraliser la tuberculine.

b) des essais identiques ont été effectués sur un second cobaye tuberculeux (cobaye tuberculisé 40 jours auparavant à l'aide de 7.000 B. K. Ratti). Ce cobaye avait subi le même traitement intradermique que le cobaye précédent ; malade (diarrhée), il n'a pas réagi et est mort le 3 février.

c) Réactions allergiques obtenues sur le lapin tuberculeux (lapin témoin tuberculisé depuis 46 jours au moment des injections intradermiques).

Cet animal reçoit le 22 mars dans le derme du flanc gauche les injections intradermiques suivantes :

en (1) 2 /10 de cc de tuberculine diluée au 1 /10

en (2) 2 /10 de cc du mélange sérum immun + tuberculine

en (3) 2 /10 de cc du mélange sérum neuf + tuberculine

en (4) 2 /10 de cc de sérum neuf

La température prise matin et soir avant et après les injections intradermiques a oscillé entre 38^o,8 et 39^o,4.

Le tableau ci-joint consigne les résultats obtenus :

	1) Tu	2) S. I. + Tu	3) S. N. + Tu	4) S. N.
23 mars	—	Rougeur	—	Rougeur
24 mars	Rougeur faible et diffuse 15 mm.	Rougeur plus accentuée 20 mm. et infiltration	Petite inflammation 4 mm.	Inflammation 8 mm.
25 mars	—	Légère rougeur	Très légère rougeur	Très légère rougeur
26 mars	—	Légère persistance d'une infiltration	—	—

Cet animal en état d'allergie réagit très faiblement à l'injection de tuberculine. Les injections intradermiques de tuberculine + sérum ou sérum seul produisent une légère infiltration des

tissus, un peu plus marquée dans le mélange sérum immun + tuberculine.

2) Essais intradermiques pour déterminer l'action de la tuberculine et du vaccin mort huileux chez des animaux neufs, prémunis ou tuberculisés.

La tuberculine dans ces essais, de même que dans les essais intradermiques précédents, a été diluée au 1/10 et injectée à la dose de 2/10 de cc.

Le vaccin huileux mort (Vaccin A) est constitué par des bacilles dépourvus d'exotuberculine (Cf. thèse J. PENN, 1936).

a) essai sur cobaye prémunis par une injection sous-cutanée de 75 millions de B. K. (vaccin vivant huileux) effectuée 100 jours avant les injections intradermiques.

Ce cobaye reçoit le 7 février dans le derme du flanc gauche :

en (1) 2/10 de cc de tuberculine diluée au 1/10

en (2) 2/10 de cc de vaccin huileux renfermant 20 millions de bacilles morts « stade jeune » dégraissés par l'acétone et traités par le sulfo-formol.

La température, au moment de l'intradermoréaction, était de 35°9 ; 15 heures après, élévation à 38° ; par la suite, elle se stabilise autour de 37°.

Les réactions sont notées au tableau suivant :

	1) Tu	2) V. H.
8 février	Légère inflammation Durcissement	Gonflement Durcissement
9 février	Inflammation diffuse Pas de nécrose	Inflammation circonscrite Durcissement plus accentué Un point de nécrose 3 mm. 5
10 février	Idem	Idem.
11 février	Inflammation diffuse Rougeur	Un point de cicatrisation
12 février	Desquamation	Induration sur 6 mm
14 février	Tout à disparu	Croûtellisation sur 4 mm. Inflammation rose autour sur 10 mm.

En résumé, l'injection intradermique de tuberculine diluée chez ce présumé n'a donné qu'une légère inflammation.

Le vaccin huileux a déterminé au contraire une forte réaction.

b) essai sur cobaye neuf.

Cet animal reçoit le 22 mars dans le derme les injections suivantes :

à gauche : 2 / 10 de cc de tuberculine diluée au 1 / 10

à droite : 2 / 10 de cc de vaccin huileux renfermant 20 millions de bacilles (vaccin A).

La température avant et après les injections intradermiques oscille entre 35° 6 et 36° 4.

On remarque :

	Tu	V. H.
23 mars	Rougeur	Rougeur plus forte
24 mars	Induration légère sans rougeur	Induration 4 mm. prononcée et rougeur
25 mars	Très légère induration	En régression
26 mars	—	—

La tuberculine a donné une très légère inflammation ; le vaccin, une réaction plus accentuée.

c) essai sur lapin prémuni 3 jours avant par une injection sous-cutanée de 400 millions de bacilles (vaccin vivant huileux).

Cet animal reçoit le 22 mars deux injections intradermiques. en (1) 2 / 10 de cc de vaccin huileux (20 millions de B. K.)

Vaccin mort A

en (2) 1 / 10 de tuberculine diluée au 1 / 10

	1) V. H.	2) Tu
23 mars	Epaississement et légère rougeur	Pas de réaction
24 mars	Inflammation 12 mm. Induration. Surélévation	Idem.
25 mars	Idem.	Idem.
26 mars	Induration 10 mm. Inflammation faible	Idem.

L'animal meurt le 28 mars d'un abcès à l'oreille.

La tuberculine est sans effet nocif ; le vaccin huileux a déterminé une inflammation très prononcée (action d'une endotoxine ?)

d) essai sur cobaye tuberculeux (cobaye témoin tuberculisé depuis 45 jours au moment des injections intradermiques).

Cet animal reçoit le 22 mars dans le derme du flanc :

à gauche 2 / 10 de cc de tuberculine diluée au 1 / 10

à droite 2 / 10 de cc de vaccin huileux renfermant 20 millions de germes (vaccin A)

La température 5 heures après l'injection intradermique s'élève à 38°,2 ; puis se stabilise de même qu'avant l'injection autour de 36°.

On note :

	à gauche Tu	à droite V .H.
23 mars	Induration	—
24 mars	Epaississement et induration 8 mm.	Très légère induration
25 mars	Nécrose 14 mm.	Idem.
26 mars	Idem.	Idem.
28 mars	Nécrose 12 mm. et croutel- lisation	—
29 mars	Desquamation, escharre	—

Le 29 mars, ce cobaye reçoit une nouvelle injection intradermique de vaccin huileux à la dose identique de 2/10 de cc. Il ne se produit pas d'élévation de température.

Le 30 mars : Rougeur et surélévation

le 31 mars : Rougeur de 8mm avec nécrose au centre

le 1er avril : Nécrose et croûtellisation

le 2 avril : en régression

La température demeure sans changement notable.

Le 22 mars, chez ce cobaye en état d'allergie, la réaction tuberculinique est très nette.

La réaction intradermique avec le vaccin, à peine sensible, le 22 mars, est très forte et aboutit à la nécrose lors du 2ème essai (29 mars).

e) essai sur cobaye prémuni (par vaccin vivant) et tuberculisé depuis 52 jours.

Ce cobaye reçoit le 29 mars deux injections intradermiques :

à gauche : épreuve au vaccin huileux

à droite : épreuve à la tuberculine

Les résultats sont les suivants :

DATES	Températures		V. H.	Tu.
	<i>matin</i>	<i>soir</i>		
29 mars	37° ₃			
30 mars	37° ₂	38°	Légère infiltration et rougeur.	Rougeur sur 15mm.
31 mars	37° ₆	37° ₈	Idem.	Nécrose de 3 mm.
1 avril	37°	37°	Surélévation et induration.	Idem
2 avril	36°		Desquamation blanchâtre.	Nécrose et desquamation 10 mm. × 4

Dans cet essai, nous avons observé une légère poussée de température, une réaction à la tuberculine franche, une réaction au vaccin peu accentuée.

f) essai sur lapin prémuni par vaccin vivant huileux tuberculisé depuis 53 jours.

Ce lapin subit deux épreuves intradermiques, l'une à la tuberculine, l'autre au vaccin huileux.

La température avant et après les épreuves ne subit pas de variations sensibles.

On observe :

DATES	Tu	V. H.
30 mars	Pas de réaction	Très légère induration. Rougeur à peine sensible.
31 mars	»	Rougeur plus faible que la veille. Idem.
1 avril	»	Idem.
2 avril	»	En régression. à peine visible.

Ce lapin n'a pas réagi à la tuberculine. La réaction au vaccin est à peine sensible.

III. — RÉACTIONS INTRADERMIQUES AU VACCIN HUILEUX

a) lapins traités par petites doses de vaccin huileux (vaccin A: bacilles morts).

Les lapins 2 et 3 bis ont reçu 3 et 2 millions chacun de bacilles.

DATES	Lapin 2	Lapin 3 bis
2 avril	1 million	—
16 avril	»	1 million
2 mai	»	»
Total:.....	3 millions	2 millions

Le lapin 1 a reçu 80 millions de bacilles au moment de l'injection intradermique.

DATES	DOSES
2 avril	10 millions
16 avril	20 »
2 mai	50 »
Total:.....	80 millions

L'épreuve qui a lieu le 10 mai (40 jours après le début du traitement) consiste en une injection intradermique au flanc de 2/10 de cc de vaccin huileux mort (vaccin A) renfermant 20 millions de germes.

Il se produit :

DATES	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3 bis
9 mai	t = 38°,3	t = 38°,4	t = 38°,4
11 mai	Légère rougeur à peine surélevée t = 37°,9 — 37°,5	Rougeur 12 mm. Epais- sissement t = 37°,2 — 38°,4	Légère rougeur 10 mm. et durcissement 3 mm. t = 38°,8 — 37°,8
12 mai	Nodosité 12 mm. Légère induration à peine rosée t = 37°,3 — 37°,1	Induration très prononcée 18 mm. Inflammation rose foncée t = 37°,5 — 37°,6	Induration très prononcée Inflammation rose.
13 mai	Légère rougeur 10 mm.	En régression	En régression avec zone blanche non abcédée
14 mai	Induration et rougeur en disparition 4 mm.	—	Croûtellisation de la zone blanche

Le traitement des lapins par le vaccin huileux aux doses employées n'a pas fait naître de substance neutralisante vis-à-vis du vaccin. Peut-être s'agit-il d'une réaction allergique ?

b) lapins prémunis par vaccin vivant huileux à 400 millions de bacilles.

Le lapin 21 bis est prémuni depuis 40 jours au moment de l'épreuve ; le lapin 23, depuis 52 jours.

L'épreuve, le 10 mai, consiste en une injection intradermique de 2/10 de cc de vaccin A renfermant 20 millions de bacilles.

Les résultats sont les suivants :

DATES	Lapin 21 bis	Lapin 23
9 mai	t = 38°,3	t = 38°, 6
11 mai	Rougeur et épaissement 15 mm. 3 mm. t = 37° — 38°,6	Rougeur diffuse 20 mm. Zone blanche de 5 mm. Épaississement de 2 mm t = 38°6 — 38°,7
12 mai	Rougeur, léger point blanc au centre t = 37°,5 — 38°,2	Rougeur 30 mm. Zone nécrotique 8 mm. Réaction forte t = 37°,7 — 38°,5
13 mai	Zone blanche Rougeur très nette t = 37°,8 — 38°,2	Idem. t = 37°,2 — 38°,5
14 mai	Induration élevée Pas de nécrose	Croûtellisation Induration
16 mai	Croûtellisation	En régression

Il s'agit certainement ici d'une réaction allergique.

De ces deux dernières observations, on peut conclure que l'injection intradermique de vaccin mort en milieu huileux détermine une réaction forte chez les lapins prémunis par bacilles vivants, et une réaction un peu plus faible chez les lapins qui ont reçu de petites doses de bacilles morts.

En résumé, de ces diverses réactions allergiques par intrader-

moréactions chez cobayes et lapins, il ressort que le sérum de lapins immunisés mélangé à la tuberculine, en injection intradermique nous a donné une réaction nettement atténuée par rapport à celle de la tuberculine injectée dans les mêmes conditions et proportions (cas du premier cobaye tuberculeux) : le sérum de lapins immunisés neutralise peut-être en partie l'action déchaînante de la tuberculine. Chez le lapin, la réaction ne s'est pas montrée assez nette pour pouvoir être traduite.

Le vaccin huileux formé de bacilles morts, traités par l'acétone, se comporte comme la tuberculine.

Les lapins uniquement traités par le vaccin huileux (bacilles morts) fournissent parfois une réaction allergique faible ; chez les lapins traités par le vaccin huileux vivant (à la dose de 400 millions), à la suite de l'injection du même vaccin, la réaction intradermique est au contraire très forte (1).

(1) **J. Bretey** vient de montrer récemment que l'intensité de l'allergie est fortement augmentée chez le cobaye ayant reçu en injection sous-cutanée des bacilles B.C.G. vivants en suspension dans l'huile d'olive (C.R. soc. Biol. 17 Déc. 1938 t. 129).

CONCLUSIONS

Nos conclusions générales seront brèves, ayant précédemment indiqué à la fin de chaque chapitre de ce travail, les résultats des observations effectuées.

Nous nous attacherons seulement à mentionner ici les principales données obtenues.

Au cours de nos recherches sur l'immunité antituberculeuse, nous nous sommes servis comme vaccin antituberculeux d'un bacille de Koch type humain à son « stade jeune » ; ce bacille isolé de la culture homogène d'Arloing se développe sur gélose peptonée glycinée en formant une culture lisse très émulsionnable dans l'huile ou dans l'eau. L'élément étudié injecté à l'état vivant au cobaye (injection sous-cutanée à la cuisse) ne détermine pas d'adénite inguinale et ne fait naître dans les viscères de l'animal aucune lésion ulcéro-caséuse.

Les bacilles ont été utilisés vivants ou morts en émulsion dans l'huile d'olive renfermant de petites quantités de lanoline et de glucose.

Dans le cas de bacilles morts, ceux-ci avaient été tués par l'action de l'iode et de l'acétone (vaccin A) ; une macération ultérieure dans l'eau chargée de sulfure de carbone (vaccin B) a augmenté la toxicité du vaccin.

Injecté vivant ou mort, le bacille détermine un amaigrissement passager du cobaye.

Inoculés vivants (50.000 à 100.000 bacilles) au moment de la

tuberculisation (7.000 à 10.000 B. K humains virulents, souche Ratti), ces bacilles déterminent lentement chez le cobaye une augmentation du processus phagocytaire ; celui-ci se traduit par un accroissement du volume des ganglions envahis. On note, en outre, au début du traitement un effet nocif très marqué (plus grand amaigrissement).

Le traitement curatif chez des cobayes tuberculeux par des doses relativement faibles de bacilles morts (vaccin A), de l'ordre de 1 million, répétées tous les quinze jours, a donné des résultats intéressants.

Il y a retard dans l'évolution ganglionnaire par rapport aux témoins ; la chute du poids, après la tuberculisation, lorsqu'elle a lieu, est notamment moins accentuée que chez les témoins ; dans la suite, la remontée des poids est bien plus forte que chez les témoins. L'autopsie traduit en général une réaction favorable du traitement par rapport aux témoins.

Sans obtenir l'arrêt de la maladie, on note un ralentissement de l'évolution de la tuberculose.

La prémunition des cobayes, trois mois avant l'inoculation d'épreuve (10.000 Ratti), au moyen de 75 ou 400 millions de bacilles vivants en émulsion huileuse (une seule injection sous-cutanée), n'a pas empêché la formation de lésions ulcéro-caséennes. L'évolution de la maladie est pourtant plus lente et les lésions ont une tendance manifeste à se scléroser ; l'apparition des ganglions inguinaux (injection d'épreuve sous-cutanée) est également nettement retardée.

Traité dans des conditions similaires, le lapin s'est montré beaucoup plus résistant (souche bovine Dup.) que le cobaye (souche Ratti).

L'injection au cobaye d'émulsion aqueuse de rate broyée provenant d'un lapin prémuni (au moyen de bacilles vaccin vivant en émulsion huileuse), effectuée en même temps que l'inocula-

tion, détermine une influence favorable sur l'évolution de la tuberculose de l'animal.

Par contre, les injections répétées au cobaye de sérum de mêmes lapins prémunis, accélère l'évolution de la maladie. Il en est de même de la séro-vaccination.

Au point de vue immunologique, la recherche des variations du taux d'agglutinines en fonction des bacilles injectés morts ou vivants chez le lapin, nous a montré un taux s'élevant à 1/80 pour les lapins traités par 400 millions de bacilles vivants (vaccin vivant huileux) et un taux qui n'a pas dépassé le 1/30 pour les animaux traités par les bacilles morts (sans relation avec le nombre de germes morts injectés).

Après la tuberculisation, il y a chute des agglutinines.

Dans nos diverses réactions allergiques, le sérum de lapin immunisé a montré une certaine action neutralisante vis-à-vis de l'action de la tuberculine en intradermoréaction.

Le vaccin huileux A (bacilles morts), qui ne renferme pas d'exotuberculine, a déterminé par son endotoxine une réaction allergique très nette chez les animaux prémunis (émulsion huileuse de vaccin vivant) ou tuberculeux ; la réaction obtenue était parfois plus nette qu'avec la tuberculine (réactions intradermiques).

BIBLIOGRAPHIE

- 1898 ARLOING (S.) — Agglutination du bacille de la tuberculose vraie (IVe Congrès de Médecine de Montpellier, 1898, p. 117).
- 1898 a ARLOING (S.) — Sur l'obtention decultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille (R. C. Acad. Scien., p. 1319).
- 1898 b ARLOING (S.) — Apparition dans le sérum sanguin, sous l'influence de produits chimiques, d'une matière capable d'agglutiner le bacille de la tuberculose vraie. (C. R. de l'Acad. Sciences, p. 1550).
- 1906 ARLOING (S.) — Production expérimentale de variétés transmissibles de bacilles de la tuberculose et de vaccins antituberculeux. (C. R. Acad. Sc., t. 142, p. 1395).
- 1909 ARLOING (S.) — Vaccination antituberculeuse chez le bœuf. (C. R. Ac. Sc., t. 149, p. 962).
- 1898 ARLOING (S.) et COURMONT (P.) — De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin. (C. R. Acad. Sc., p. 312).
- 1897 AUCLAIR (J.) — Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essais de vaccination et de traitement. (Thèse méd. Paris, 1897).
- 1930 AUCLAIR (J.) — Vaccination préventive et curative du lapin et du cobaye contre la tuberculose humaine. Ses indications et ses effets chez l'homme. (Masson et Cie, Paris, 1930).
- 1908 AUCLAIR (J.) et PARIS (L.) — Constitution chimique et propriétés biologiques du protoplasme du bacille de la tuberculose. (Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path., t. XX, p. 737-752).

- 1937 BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Essais de vaccination du cobaye contre la tuberculose au moyen de bacilles morts. (C. R. Soc. Biol., t. 124, p. 1159).
- 1935 BRANCH (A.) et EUDERS (J. F.). — L'immunisation des cobayes avec des bacilles tuberculeux tués par la chaleur et par le formol. (The Amer. Rev. of Tuber., t. 32, n° 5, p. 595-600).
- 1938 BRETEY (J.). — Allergie et prémunition du cobaye après ingestion ou injection sous-cutanée de B. C. G. en suspension dans l'huile d'olive (C. R. Soc. Biol., 17 Déc. 1938, t. 129, p. 1031).
- 1911 BRUYANT (L.). — Effets des inoculations de doses faibles et répétées de bacilles tuberculeux chez le cobaye. (C. R. Soc. Biol. t. 71, p. 143).
- 1911 CALMETTE (A.). — L'immunisation artificielle active contre la tuberculose par les vaccins antituberculeux. (Bull. Institut Pasteur, t. 9, 30 septembre 1911).
- 1927 CALMETTE (A.). — La vaccination préventive contre la tuberculose par le B. C. G. (Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1927).
- 1936 CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose. (Masson et Cie, Paris, 4e édition revue par A. BOQUET et L. NÈGRE).
- 1907 CALMETTE (A.), GUÉRIN (C.) et BRETON (M.). — Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye. Infection et essais de vaccination par la voie digestive. (Ann. Inst. Pasteur, t. 21, p. 401-413).
- 1914 CALMETTE (A.) et GUÉRIN (C.). — Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse chez les bovidés. (Annales Inst. Pasteur, t. 28, p. 329).
- 1934 CAMBOULIVES (Mlle). — Contribution à la recherche de l'agglutinine et de la sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. (Thèse de doctorat en Pharmacie, Montpellier, 1934).
- 1934 COULAUD (E.). — Etat allergique durable, obtenu chez les animaux de laboratoire, par injection sous-cutanée de bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine solide. (Revue de la Tuberculose, 1934, 4e série, t. 2, p. 850).

- 1935 a COULAUD (E.) — Essais de vaccination du cobaye et du lapin contre la tuberculose avec des bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine solide. (Rev. de la Tuberculose, t. 1, p. 1181).
- 1935 b COULAUD (E.) — Caractères de l'état allergique observé chez les animaux de laboratoire après injections de bacilles enrobés dans la paraffine.
- 1935 c COULAUD (E.) — Caractères de l'immunité relative obtenue chez les animaux de laboratoire par injection de bacille de Koch tués enrobés dans la paraffine. (C. R. Soc. Biologie, t. 119, pp. 368 et 463).
- 1936 a COULAUD (E.) — Valeur des réactions tuberculiniques négatives.
- 1936 b COULAUD (E.) — Etude expérimentale des rapports entre l'allergie et l'immunité. (Revue de la Tuberculose, t. 2, pp. 1185-1190).
- 1937 COULAUD (E.) et TROCMÉ (Mlle S.) — Essais de vaccination complète du cobaye vis-à-vis de la tuberculose. (Bulletin de l'Ac. de Médecine, t. 117, pp. 368-370).
- 1935 COULAUD, DUGAS et NEUMAN. — Allergie durable obtenue chez le cobaye avec un extrait chloroformique de bacilles tuberculeux. (Revue de la Tuberculose, 5e série, t. 1, n° 1, p. 1187).
- 1935 a COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.) — Action sur la tuberculose du cobaye du sérum de cheval injecté en même temps que les bacilles. (C. R. Soc. Biol., t. 118, p. 1438).
- 1935 b COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.) — La tachyallergie expérimentale à la tuberculose par sérum de cheval. (Bull. de l'Ac. de Méd., n° 21, 4 juin 1935).
- 1933 DENYS (P.) — Dissociation d'une souche homogène de bacilles de Koch en types S. et R. (Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique, Ve série, t. XIII, p. 12).
- 1931 FERRIEU (M.-L.) — Action du sulfo-formol (trioxyméthylène sulfité) sur les sérums, les anticorps et les toxines microbiennes. (Thèse pharmacie, Montpellier).
- 1903 FRIEDMANN (F. F.) — Immunising gegen tuberculose. (Deutsch. Médic. Woch., n° 50, déc. 1903, p. 953-954).

- 1934 GISMONDI (A.). — A propos de la contagion de la tuberculose. (Presse médicale, n° 28, t. 34, p. 497).
- 1928 HOLLANDE (A. Ch.) et CRÉMIEUX (Mlle G.). — Méthode de numération directe des bacilles de Koch. (C. R. Soc. Biol., t. 99, p. 122).
- 1932 HOLLANDE (A. Ch.) et HOLLANDE (Mme G.). — Etude cytologique de quelques microbes pathogènes à l'homme ; leurs cycles évolutifs. (Archives de Zoologie expérimentale, t. 72, fasc. 6. — Protistologica, n° XXXII).
- 1933 HOLLANDE (A. Ch.) et PENN (J.). — Méthode de recherche des agglutinines et des sensibilisatrices en présence d'un bacille de Koch émulsionnable. (C. R. Soc. Biol., t. 113, p. 889).
- 1938 HOLLANDE (A.). — Recherches sur l'Immunité antituberculeuse. (Action préventive et curative de bacilles tuberculeux morts ou vivants, enrobés ou non dans l'huile de vaseline). (Thèse Pharmacie, Montpellier).
- 1935 a LAGRANGE (E. et M. T.). — Inoculation au cobaye de bacilles tuberculeux vivants incorporés à la lanoline ou au tapioca. (C. R. Soc. Biologie, t. 120, p. 390).
- 1935 b LAGRANGE (E. et M. T.). — Essais d'immunisation du cobaye contre le bacille tuberculeux au moyen de bacilles formolés. (C. R. Soc. Biologie, t. 119, p. 701).
- 1936 LAGRANGE (E. et M. T.). — Inoculation au cobaye de bacilles tuberculeux vivants incorporés à la lanoline ou au tapioca. (C. R. Soc. Biologie, t. 121, p. 1575).
- 1907 LAGRIFOUL (G.). — La vaccination antituberculeuse. (C. R. Soc. Biologie, t. 62, p. 21).
- 1907 LIGNIÈRES (J.). — La vaccination antituberculeuse à l'aide des émulsions huileuses de bacilles de Koch. (Bull. Soc. Centr. Méd. Vét., t. 84, p. 488).
- 1935 MACHEBŒUF (M.), DIERYCK (J.) et STROOP (R.). — Etudes chimiques sur le B. K. (Annales de l'Inst. Pasteur, t. 54, p. 71).

- 1936 MACHEBŒUF (M.) et DIERYCK (J.). — Études immuno-chimiques sur les bacilles tuberculeux. — Obtention d'un « chimiovaccin » capable de développer chez le lapin une immunité notable vis à vis de l'infection tuberculeuse expérimentale. (Bull. Soc. Chim. Biologique, 1936, t. 18, n° 3, p. 445).
- 1937 MACHEBŒUF (M.) et DIERYCK (J.). — Le problème immuno-chimique des bacilles acido-résistants et en particulier des bacilles tuberculeux. (Rapport, Congrès chimie biologique, Lyon, 1937).
- 1933 MARAGLIANO (E.). — Dogmi di patologia tuberculare infranti. (Extrait des Annales de l'Institut Maragliano, Genève, septembre-décembre 1933).
- 1938 MASSALOUX (F.). — Recherches sur l'immunité antituberculeuse. (Thèse Pharmacie, Montpellier).
- 1931 MATHIEU (Mlle M.). — Le bleu de Nil associé à l'acide cinnamique dans le traitement de la tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin. Étude d'un vaccin tuberculeux obtenu par simple contact du bacille bovin avec le chlorhydrate de bleu de Nil. (Thèse Pharmacie, Montpellier).
- 1932 NÈGRE (L.) et BOQUET (A.). — Le traitement de la tuberculose par l'antigène méthylique (antigénothérapie). (Masson et Cie, éditeurs, Paris).
- 1934 NÈGRE (L.) et VALTIS (J.). — Sur les propriétés biologiques des bacilles tuberculeux atténués par réensemencements précoces. (Annales de l'Inst. Pasteur, t. 52, p. 488).
- 1936 PARAF (J.) (cité d'après). — L'immunité au cours de la tuberculose. (Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1936).
- 1937 PARAF (J.) et BOISSONNET. — Quand et comment pratiquer la vaccination par le B. C. G. Y a-t-il lieu de continuer à faire ingérer le vaccin par voie buccale au nouveau-né? (Presse méd., n° 74, 15 sept. 1937).
- 1936 PENN (Mlle J.). — Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse. (Essais de vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin au moyen de bacilles de Koch morts).
- 1911 RAPPIN (M.). — Vaccination antituberculeuse chez le cobaye. (C. R. Acad. Sciences, t. 156, 20 Janvier 1911, p. 246).

- 1917 RAPPIN (M.). — Vaccination antituberculeuse. (C. R. Ac. Sc. t. 164, p. 421).
- 1937 RIST (N.). — Lésions ganglionnaires et pulmonaires produites chez le cobaye par inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine ou l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 126, n° 25, p. 185).
- 1936 ROUBERT (P.). — Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse. (Thèse Pharmacie, Montpellier).
- 1931 SAENZ (A.). — Etude expérimentale du bacille de la tortue, constituant le vaccin dit préventif et curatif de la tuberculose de Friedmann. (Bull. Ac. Méd., t. 105, p. 853).
- 1935 a SAENZ (A.). — Etat d'allergie intense, rapide et durable conféré au cobaye par ingestion de B. K. morts enrobés dans l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 119, p. 1050-1053).
- 1935 b SAENZ (A.). — Etat d'allergie intense, rapide et durable, conféré au cobaye par ingestion de bacilles tuberculeux morts enrobés dans de l'huile de vaseline, son mécanisme. (C. R. Soc. de Biol., t. 120, p. 870).
- 1935 c SAENZ (A.). — Acroissement de l'état allergique et titrage de la sensibilité tuberculinique conférés au cobaye par l'inoculation sous cutanée de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 120, p. 1050).
- 1936 a SAENZ (A.). — Essais d'immunisation de lapins par des variantes S de bacilles tuberculeux tués par chauffage. (C. R. Soc. Biol., t. 121, p. 18).
- 1936 b SAENZ (A.). — Réaction tuberculinique hémorragique particulièrement intense obtenue chez des cobayes par inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 121, p. 957).
- 1936 c SAENZ (A.). — Etat d'allergie intense révélé par l'étude de la sensibilité tuberculinique et du phénomène de Koch chez des cobayes inoculés avec des variétés R et S de bacilles aviaires morts enrobés dans de l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 121, p. 1561).

- 1936 d SAENZ (A.). — Accroissement de l'état allergique conféré au cobaye par l'inoculation de bacilles paratuberculeux, morveux, de Malassez et Vignal et de Brucella morts, enrobés dans de l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 122, p. 911).
- 1937 a SAENZ (A.). — Degré d'allergie conféré au cobaye par l'inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans des excipients gras d'origine végétale ou animale. (C. R. Soc. Biol., t. 124, p. 338).
- 1937 b SAENZ (A.). — Retard de la dispersion des germes de surinfection chez des cobayes préparés avec des bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol. t. 124, p. 1161).
- 1937 c SAENZ (A.). — Dispersion des bacilles de surinfection inoculés par voie intradermique, chez des cobayes préparés avec des bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 125, p. 98).
- 1937 d SAENZ (A.). — Vaccination du cobaye contre la tuberculose avec des bacilles morts enrobés dans l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 125, p. 495).
- 1937 e SAENZ (A.). — Sur le mécanisme de l'augmentation de l'allergie produite par l'enrobage de bacilles morts dans l'huile de vaseline. (C. R. Soc. Biol., t. 125, p. 714).
- 1938 SAENZ (A.). — Caractères de l'allergie et de l'immunité conférés au cobaye par l'inoculation de bacilles morts enrobés dans l'huile de vaseline. (Annales de l'Inst. Pasteur, t. 60, p. 58-95).
- 1935 SAENZ (A.) et COSTIL (L.). — Recherches sur les variations biologiques et la dissociation du bacille tuberculeux aviaire. (Ann. de l'Inst. Pasteur, t. 55, p. 518).
- 1936 SAENZ (A.) et COSTIL (L.). — Diagnostic bactériologique de la tuberculose. (Monographie de l'Inst. Pasteur, 1936, Masson et Cie, Editeurs).
- 1927 TODOROFF (A.). — Action des huiles de vaseline sur le bacille tuberculeux. (Bull. Soc. Vét. prat., Juin 1927).
- 1935 TOMA (A.) et ANA GARAGULI. — Les globules rouges jouent-ils un rôle dans l'immunité antituberculeuse? (C. R. Soc. Biol., t. 118, p. 1588).

- 1935 VALCARENGHI (Enzo). — Action des sérums normaux et antituberculeux sur les réactions à la tuberculine. Emploi comparatif de la tuberculine brute et de l'« exotuberculine » E. T. F. (C. R., Soc. Biol., t. 119, p. 153).
- 1909 VALLÉE (H.). — Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. (Annales de l'Inst. Pasteur, t. 23, pp. 585-603, 665-676).
- 1924 VALLÉE (H.). — Bacille tuberculeux et récipient irrésorbable. (C. R. Acad. des Sciences, t. 178, p. 152).
- 1938 VALLÉE (H.). — En marge de la prémunition antituberculeuse. (Bull. de l'Acad. de Méd., t. 119, p. 116).
- 1936 VALTIS (J.) et VAN DEINSE (F.). — Sur le pouvoir prémunisant des cultures de bacilles acido-résistants à colonies lisses, isolées de cobayes neufs. (C. R. Soc. Biol., t. 123, p. 746.).
- 1938 VAN DEINSE (F.). — Immunisation et sensibilisation de lapins vis-à-vis de B. K. de type aviaire, au moyen de bacilles aviaires morts, englobés dans la paraffine. (C. R. Soc. Biol., t. 127, p. 202).
- 1938 VAN DEINSE (F.) et SCHWARTZ (R.). — Sensibilisation et prémunition de cobayes au moyen de bacilles tuberculeux aviaires morts, vis-à-vis de bacilles homologues vivants. (C. R. Soc. Biol., t. 127, p. 856).
- 1926 VAUDREMER (A.). — Cultures de bacilles tuberculeux en 24 heures sur gélose. (C. R. Soc. Biol., t. 94, p. 120-123).
- 1930 VAUDREMER (A.). — Arrêt du développement de la tuberculose expérimentale des bovidés par le bacille de Vallée cultivé sur gélose. (Bull. de l'Acad. Méd., t. 103, n° 23).
- 1925 VAUDREMER (A.) et MONDET (G.). — Essai de vaccination antituberculeuse du cobaye. (C. R. Soc. Biol., t. 92, p. 558).
-

EXPLICATION DES FIGURES

—:—

PLANCHE I

Figure I. — Cobayes n° 1, 3, 6, 11 témoins tuberculisés le 5 février à l'aide de 10.000 B. K. humain souche Ratti.

Figure II. — Cobayes n° 5, 9, 10, 14 témoins tuberculisé dans les mêmes conditions.

PLANCHE II

Figure III. — Cobayes n° 1, 9 série A prémunis par vaccin vivant à la dose de 75 millions de germes.

Figure IV. — Cobayes n° 5, 7 série B prémunis par vaccin vivant à la dose de 400 millions de germes.

PLANCHE III

Figure V. — Cobayes n° 3, 5, 8. Traitement curatif par doses relativement faibles de bacilles morts (vaccin A).

Figure VI. — Cobaye n° 1. Traitement identique.

Figure VII. — Cobayes n° 2, 4, 9. traitement identique.

Les quantités de B K. injectées (vaccin A) à ces animaux sont indiquées au bas de la planche III.

PLANCHE IV

Figure VI — Lapins témoins n° 11, 12, 13, 14. Tuberculisés le 4 février 50.000 B K. bovin souche Dup.

Figure IX. — Lapins n° 1, 3. Traitement préventif par vaccin vivant huileux (150 millions de bacilles).

Figure X. — Lapins n° 8, 9. Traitement préventif par vaccin vivant huileux (400 millions de bacilles).

PLANCHE I

Fig. I

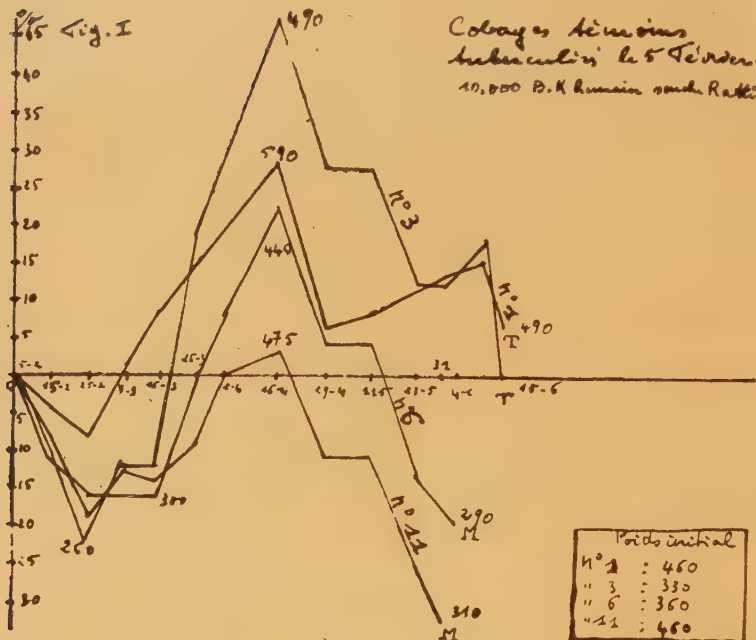


Fig. II

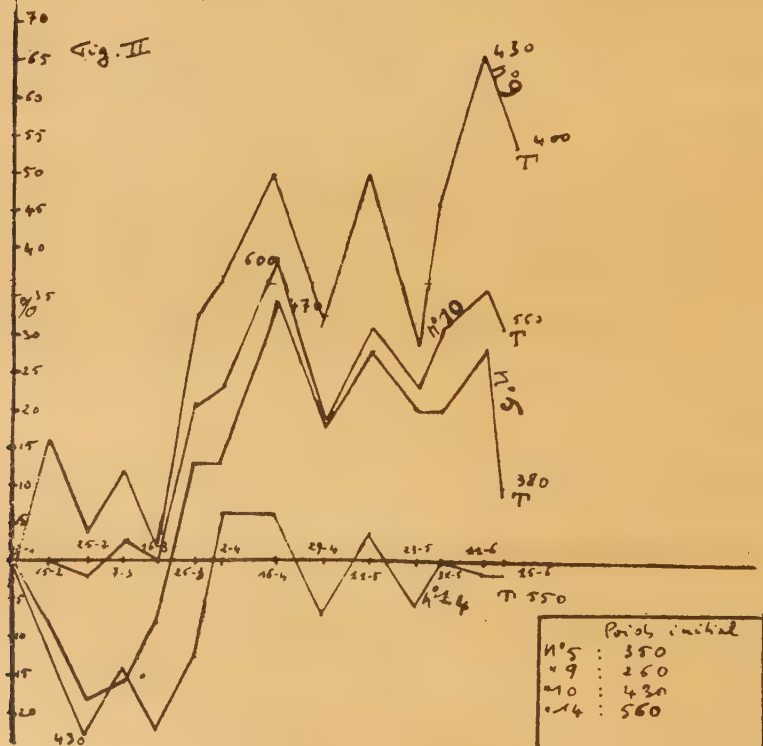


PLANCHE II

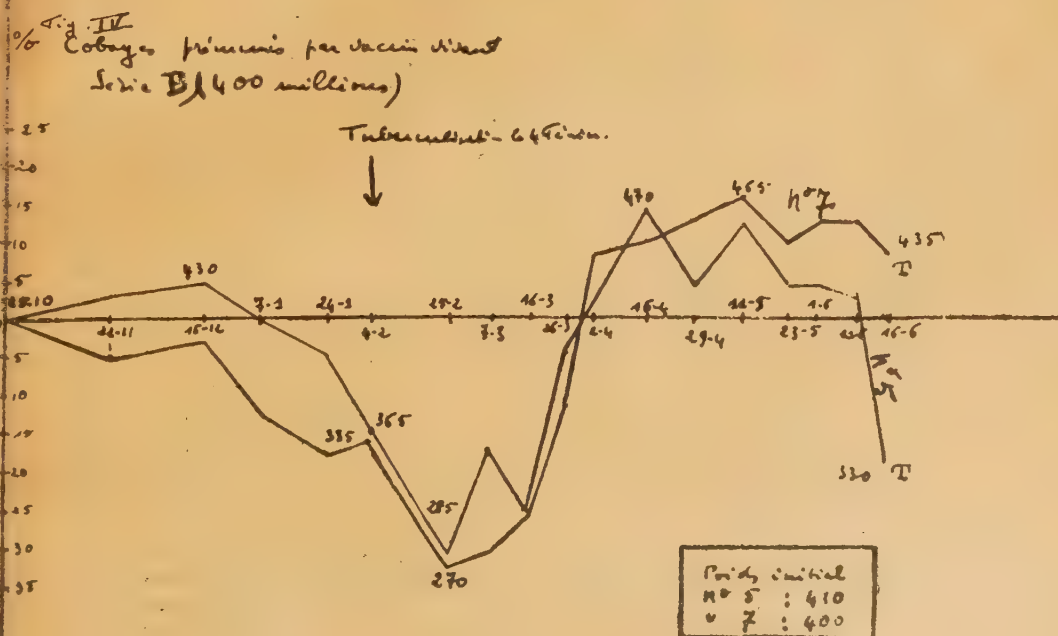
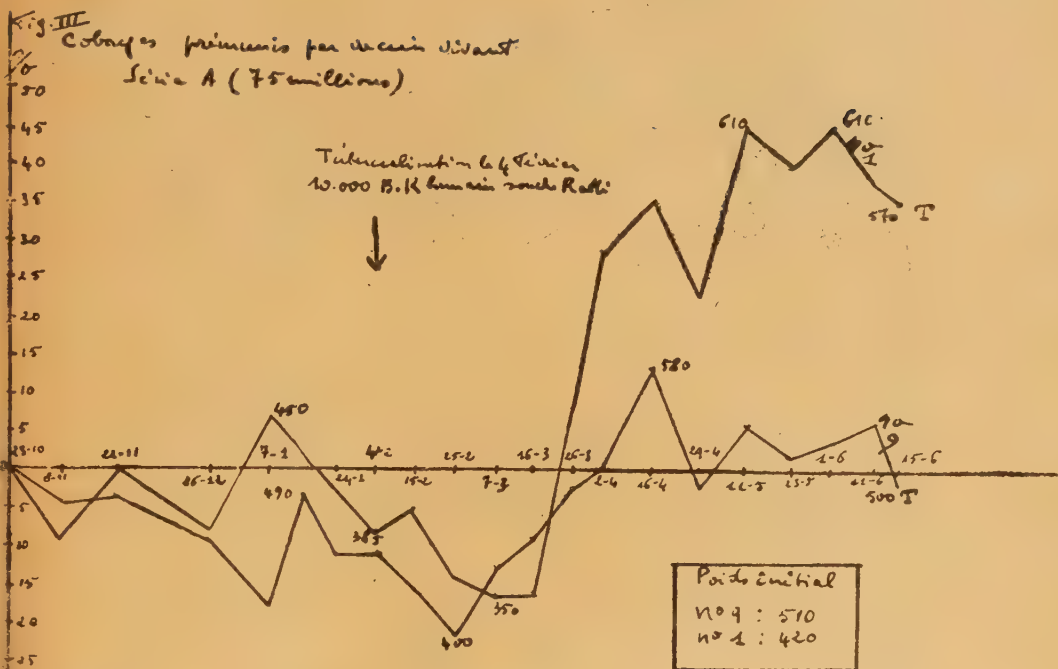


PLANCHE III

Fig. I

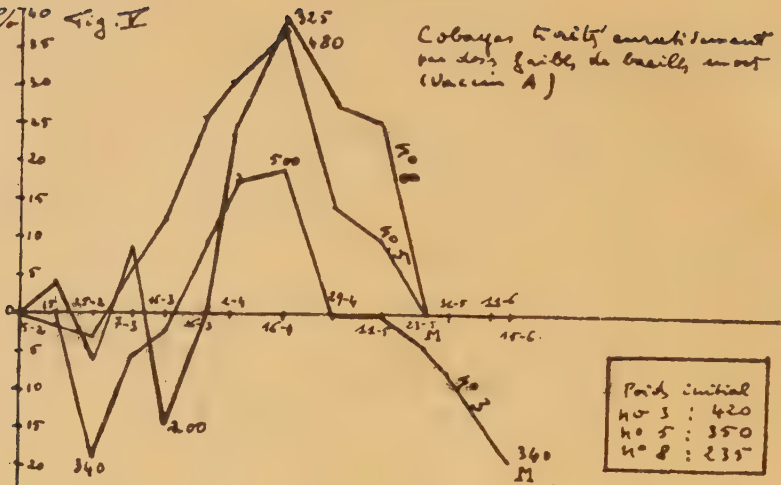


Fig. II

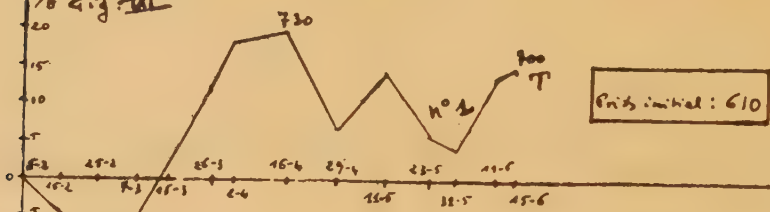
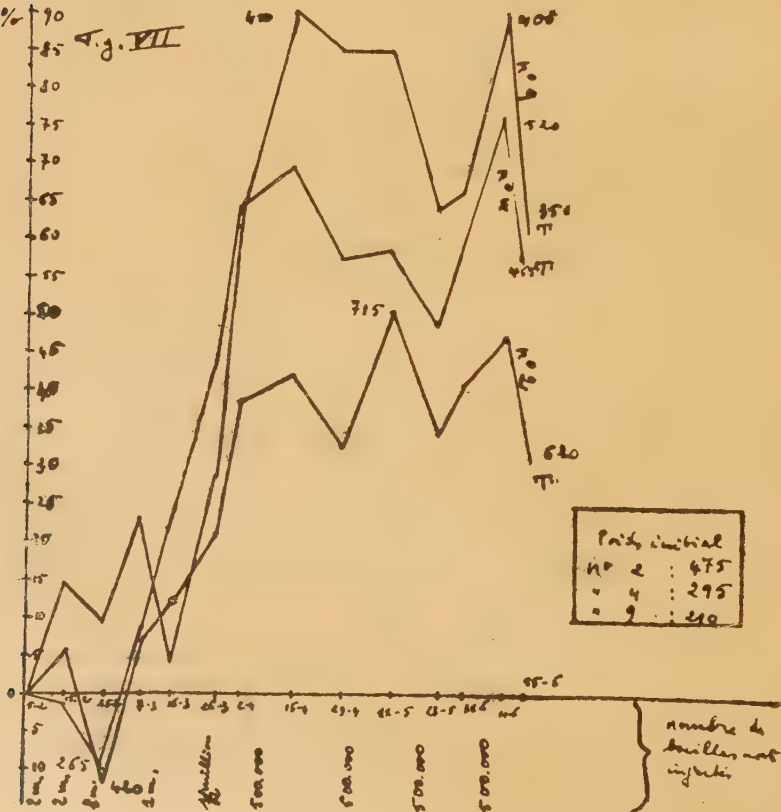
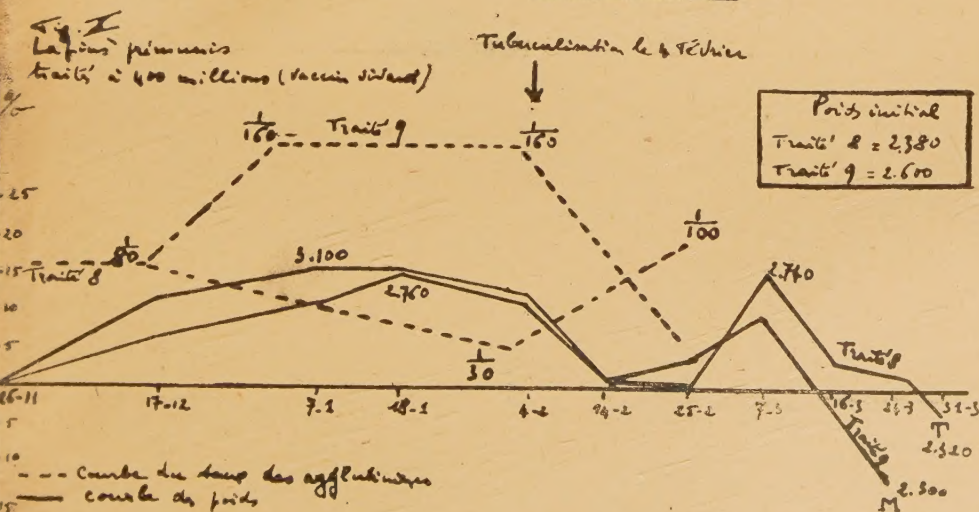
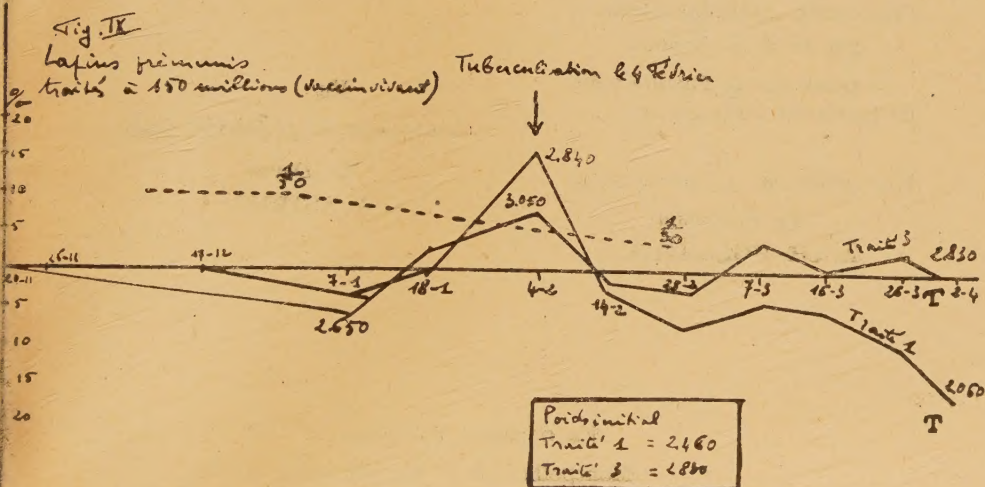
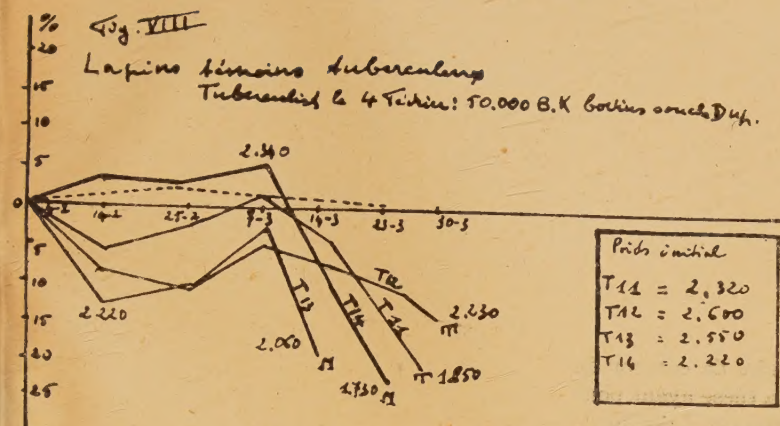


Fig. III



nombre de
baïlles
ingérées

PLANCHE IV



En ma qualité de censeur de
tour, j'ai lu la thèse ayant pour
titre : « Contribution à l'étude de
l'Immunité Antituberculeuse »

par M. E. B. Banoun.

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 25 Janvier 1939

Le Professeur,

A. CH. HOLLANDE

Vu :

Montpellier, le 31 Janvier 1939

Le Doyen,

A. ASTRUC

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 2 Février 1939

Le Recteur,

PARISELLE

